

O TEXTO TÉCNICO NA SUA DIVERSIDADE EM AMBIENTE DE EMPRESA

Carina de Almeida Ribeiro

Relatório de Estágio de Mestrado em Tradução

MARÇO, 2010



Relatório de Estágio apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tradução realizado sob a orientação científica da Prof^a Doutora Maria Zulmira Castanheira.

Declaro que este Relatório de Estágio é o resultado da minha investigação pessoal e independente. O seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto, nas notas e na bibliografia.

A candidata,

Lisboa, de de

Declaro que este Relatório de Estágio se encontra em condições de ser apresentado a provas públicas.

A orientadora,

Lisboa, de de

O orientador

Lisboa, de de

O TEXTO TÉCNICO NA SUA DIVERSIDADE EM AMBIENTE DE EMPRESA

CARINA DE ALMEIDA RIBEIRO

PALAVRAS-CHAVE: Tradução, texto técnico, abordagem funcionalista, género textual, manual de instruções, patente, convenções.

A tradução de textos técnicos constitui actualmente uma fatia significativa do mercado da tradução a nível mundial. A par da uniformidade partilhada pelos textos que se incluem nessa categoria, a diversidade dos mesmos reflecte-se na existência de inúmeros géneros diferentes, cada um com convenções e normas específicas que se encontram sempre orientadas para a função do texto. Por isto, adoptámos uma abordagem de carácter fundamentalmente funcionalista, que coloca a função e as expectativas dos leitores do texto de chegada numa posição privilegiada no seio do processo tradutório, para proceder ao estudo de características textuais, extratextuais e de género que deverão ser tidas em conta aquando da tradução de um texto técnico. Numa perspectiva teórico-prática que visa aliar aprendizagens desenvolvidas ao longo da componente lectiva do Mestrado em Tradução a questões e problemáticas geradas pela tradução de géneros textuais de carácter técnico, apresentamos as nossas reflexões sobre a tradução de dois géneros em particular, o manual de instruções e a patente, que funcionam, neste contexto, como paradigmas da variedade de textos técnicos que perfaz o volume de trabalho da empresa Kennistranslations.

THE DIVERSITY OF THE TECHNICAL TEXT WITHIN A COMPANY ENVIRONMENT

CARINA DE ALMEIDA RIBEIRO

KEY-WORDS: Translation, technical text, functionalist approach, genre, user guide, patent, conventions.

Nowadays, the translation of technical texts makes up a considerable share of the translation market worldwide. Although displaying some level of uniformity, these texts also show great diversity among them, which is evident from the existence of numerous different genres, each one characterized by specific function-oriented norms and conventions. In this study, we have followed a predominantly functionalist approach – one that puts the function and readers of the target text at the heart of the translation process – in order to study the textual, extratextual and genre characteristics which must be taken into account when translating a technical text. It will combine both theoretical and practical perspectives from apprenticeships developed throughout the academic period of the Master's Degree in Translation and questions and difficulties derived from the translation of technical genres to present our own considerations concerning the translation of two particular genres: the User Guide and the Patent. In this report, these texts operate as paradigms of the variety of technical texts present in the day to day work of Kennistranslations.

ÍNDICE

1. Introdução	1
1.1. Descrição da empresa	2
2. Metodologia	3
2.1. Enquadramento teórico	4
3. O texto técnico na sua diversidade	6
3.1. Introdução	6
3.2. Importância da concepção de género para a tradução	8
3.3. Tradução de manuais de instruções	9
3.4. Estudo de caso: Tradução de patentes	12
3.4.1. Introdução	12
3.4.2. Antes de traduzir	14
3.4.3. Aspectos textuais	15
3.4.3.1. Macroestrutura	15
3.4.3.2. Estilo	18
3.4.3.3. Terminologia	20
3.4.4. Uma tradução literal de patente	21
3.4.5. Conclusão	28
4. Conclusão	28
Referências Bibliográficas	i
Anexo A: Citações	iii
Anexo B: Manual de Instruções 1_TP	vi
Anexo C: Manual de Instruções 1_TC	xx
Anexo D: Patente 1_TP	xxxvi
Anexo E: Patente 1_TC	lx
Anexo F: Glossário de Terminologia e Fraseologia da Patente 1	lxxxix

LISTA DE ABREVIATURAS

ATA – American Translators Association

CAT – *Computer Assisted Translation*

EPO – European Patent Office

INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial

NETP – “Normas de Elaboração de Texto de Patente”

TC – Texto de Chegada

TM – Memória de Tradução (do inglês, *Translation Memory*)

TP – Texto de Partida

UTR – Unidade Terminológica Reduzida

1. Introdução

Integrado na componente não lectiva do Mestrado em Tradução, o estágio realizado ao longo de 400 horas nos últimos sete meses concedeu-nos a oportunidade de lidar directamente com a realidade do mercado de trabalho da tradução. A diversidade de textos com a qual pudemos contactar, a parceria com o nosso orientador de estágio e com os restantes colegas e a possibilidade de levar a cabo os trabalhos tanto no escritório da Kennistranslations como em casa constituíram mais-valias para um tradutor que dá os primeiros passos na sua carreira, ao mesmo tempo que procura desenvolver as suas competências tradutórias.

Neste relatório de estágio pretendemos registar algumas das aprendizagens desenvolvidas durante este percurso. Para tal, escolhemos o tema da variedade de textos técnicos que encontramos no dia-a-dia de uma empresa de tradução e que se reflecte na pluralidade de competências e recursos que se exige actualmente a um tradutor. Embora tenhamos realizado traduções de outros textos, nomeadamente *press releases*, textos para catálogos de exposições e catálogos de produtos, foi a tradução de textos técnicos que nos colocou mais desafios e dificuldades, levando-nos a reflectir sobre questões relacionadas com a tipologia textual e as convenções de géneros textuais. Por isso, escolhemos esse tópico para tema do nosso relatório, reconhecendo as limitações materiais que nos são impostas por um trabalho desta natureza e, como tal, fazendo uma abordagem breve das questões e problemas que consideramos mais pertinentes relativamente ao mesmo.

Partindo de uma perspectiva funcionalista que coloca a ênfase na função da tradução e, ao mesmo tempo, convoca as expectativas dos leitores do TC como critério essencial no processo, aludiremos à importância da tipologia textual funcionalista no contexto da tradução de textos técnicos e ao modo como a distinção de categorias, tipos e géneros textuais pode influir no trabalho do tradutor, discorrendo sobre algumas das convenções de dois géneros em particular, a saber, o manual de instruções e a patente.

Pinchuck (1977) inclui os textos técnicos na categoria de “service texts” que, por sua vez, são caracterizados como “the broad range of texts that are mainly utilitarian in nature and commonly aim at a short-term effect” (18). Neste contexto, os textos técnicos são os “service texts” que lidam particularmente com ciências naturais e tecnologia. A autora proporciona-nos, portanto, uma definição que tem em conta não só o conteúdo como também a função dos textos. Market (2003), ao descrever “technical documentation”, assinala ainda dois outros aspectos: a documentação técnica dirige-se sempre a leitores específicos e ajuda-os a resolver problemas, não constituindo um fim, senão um meio para atingir esse fim (Byrne 2006). Todos estes aspectos característicos do texto técnico serão tratados ao longo do nosso relatório que, numa tentativa de

aliar a teoria à prática, fundamentará a descrição dos mesmos com exemplos dos trabalhos por nós realizados durante o estágio.

1.1. Descrição da empresa

Tal como foi anteriormente referido, o estágio curricular de Mestrado decorreu ao abrigo de um protocolo com a empresa de tradução Kennistranslations e teve a duração de 400 horas, repartidas entre os meses de Setembro de 2009 e Março de 2010.

A Kennistranslations teve a sua origem na conceituada empresa de tradução 100 Folhas - Produções Culturais e Consultoria, Lda, tendo sido integrada no grupo KennisGuild em 2009, uma fusão da qual resultou o *rebranding* da mesma para Kennistranslations, num esforço de modernização, expansão e internacionalização do seu negócio. Actualmente, encontra-se em fase de crescimento e consolidação, empenhando-se num modelo inovador de negócio e de carreira para o tradutor e ambicionando a criação de uma equipa de colaboradores que trabalhem conjuntamente para o sucesso individual e da empresa. Com esse objectivo em vista, a empresa transmite as ferramentas e meios necessários ao desenvolvimento e progressão da carreira dos seus colaboradores, criando um ambiente de trabalho que fomenta a sua integração na equipa, ao mesmo tempo que lhes permite uma autonomização e gestão individual do seu trabalho. Em última instância, a Kennistranslations propõe-se alcançar a prosperidade através da colaboração.

Enquanto empresa especializada, sobretudo, em serviços de tradução, a Kennistranslations tem vindo a expandir a sua carteira de clientes que, embora englobando diversas áreas, se encontram maioritariamente ligados aos ramos da arte, nomeadamente da arte contemporânea, música, medicina e farmácia, incluindo ainda parceiros institucionais. Dada a diversidade de clientes, a empresa não faz depender o seu volume de negócios de um determinado tipo de serviço. Antes pelo contrário, os trabalhos realizados pelos seus colaboradores são de carácter plural, quer no que diz respeito ao tipo de texto em que trabalham, às línguas de trabalho e à área de especialização. Ainda assim, podemos referir algumas das áreas temáticas e géneros textuais que constituem a fatia mais representativa dos trabalhos desenvolvidos: textos de arte (*press releases*, catálogos e textos para exposições, entrevistas), medicina e farmácia (patentes e folhetos informativos sobre fármacos). Em paralelo, a Kennistranslations realiza serviços de revisão, sobretudo de textos científicos.

Com uma equipa constituída por um gestor de projecto, tradutor(es), revisor(es) e cliente a trabalhar em cada projecto de tradução, a empresa assegura a cooperação entre aqueles directamente envolvidos no trabalho, servindo o gestor de projecto de mediador e facilitador, num esforço de alcançar o equilíbrio entre as necessidades e exigências do cliente e as condições de trabalho e necessidades do(s) tradutor(es) e revisor(es).

2. Metodologia

Decorrente da nossa intenção de discorrer sobre a diversidade de textos técnicos presente no quotidiano da empresa em que estagiámos, estruturamos o presente relatório de modo a abranger as características comuns a estes textos e, posteriormente, salientar a pluralidade existente nessa mesma categoria.

O ponto 1 do nosso trabalho constitui a introdução ao relatório e apresenta, em traços gerais, a orientação do mesmo, tanto em termos teóricos como práticos.

No ponto 2 descreveremos brevemente os pilares teóricos do nosso relatório, a saber, os princípios teóricos da Abordagem Funcionalista que mais influência exerceram no nosso trabalho de investigação. Destes, destacaremos a focalização na função da tradução, a importância do receptor do TC e a tipologia textual funcionalista.

No ponto 3, subordinado ao título “O texto técnico na sua diversidade”, debruçar-nos-emos sobre características próprias do texto técnico e dificuldades que originam, e possíveis estratégias de resolução das mesmas (3.1.). Tentaremos, igualmente, perceber como a classificação de textos quanto ao género textual poderá influenciar a abordagem do tradutor face ao mesmo, bem como o papel desempenhado pela função do texto no processo de tradução (3.2.). Como já referimos anteriormente, o presente relatório não se centrará apenas em aspectos textuais e linguísticos dos textos, mas também em aspectos pragmáticos como a situação comunicativa e o público-alvo, numa perspectiva funcionalista.

No ponto 3.3. centrar-nos-emos na tradução de manuais de instruções, extraindo exemplos do texto Manual de Instruções 1 por nós traduzido no decurso do estágio e que servirá, assim, de arquétipo do género textual que representa.

Já no ponto 3.4. apresentaremos o nosso caso de estudo pormenorizado: tradução de patentes. Este estudo terá como objectivo apontar alguns aspectos relevantes deste género textual para a tradução e, ao mesmo tempo, reflectir sobre as dificuldades que as mesmas poderão colocar ao tradutor, apresentando, ao mesmo tempo, formas de como essas dificuldades poderão ser ultrapassadas. Mais uma vez, este ponto servir-se-á de exemplos extraídos de uma tradução realizada por nós durante o estágio.

Por último, no ponto 4, teceremos algumas conclusões relativamente ao estudo apresentado neste relatório, aludindo não só aos nossos aprendizados como também à necessidade de outros estudos mais aprofundados sobre determinados temas que, por restrições de espaço, não poderão ser desenvolvidos neste âmbito.

2.1. Enquadramento teórico

“El principio dominante de toda translación es su finalidad.” (Reiss e Vermeer 80)

Opondo-se às concepções mais tradicionais de tradução, a Abordagem Funcionalista,ⁱ preconizada por Reiss e Vermeer (1996) e Nord (2001), entre outros teóricos, delineia a sua teoria colocando o foco na finalidade (*skopós*) da tradução e trazendo para primeiro plano aspectos pragmáticos outrora arredados dos estudos tradutológicos: tradutor, leitor e situação da comunicação. Esta ênfase encontra fundamento nas palavras de Vermeer (1972): “la translación no está solamente sujeta al significado, sino también al sentido (...) del texto-en-situación” (Reiss e Vermeer 46).

Ao situarem a teoria da tradução no âmbito mais alargado da teoria da acção,ⁱⁱ os autores consideram que aquela, sendo uma classe particular de acção interactiva, se encontra subordinada ao seu escopo. Formulam, então, a “regra do escopo”,ⁱⁱⁱ pilar em que assenta toda a sua teorização, declarando que uma acção é sempre determinada pela sua finalidade, ou finalidades (84), e ressaltando o facto de esta(s) ter(em) de ser justificada(s) (85). Uma implicação desta norma será, inevitavelmente, que os fins (aqui sinónimo de “escopo”) justificam os meios (neste contexto, abordagem ao TP e estratégias de tradução). Quer isto dizer que diferentes escopos determinarão o recurso a diferentes estratégias translativas (ex: tradução palavra a palavra, tradução literal, tradução filológica), mesmo quando esses diferentes escopos se situam no mesmo texto.

Embora formulem duas outras regras – a “coherence rule”, que incide sobre a necessidade de o TC fazer parte do contexto de chegada, sendo coerente com este, e a “fidelity rule”, que determina a existência de coerência intertextual entre TP e TC –, ambas devem encontrar-se subordinadas à “*skopos rule*”. Poderemos falar, então, do “primado da finalidade” (Bernardo 479). Segundo Ana Maria Bernardo, a mais-valia da determinação do *skopos* de uma tradução é o facto de contribuir para especificar a macroestratégia da mesma (504).

Os fundamentos teóricos da Abordagem Funcionalista consistem em três afirmações: a tradução é determinada pelo seu escopo; a tradução é uma oferta informativa, numa cultura de chegada e na sua língua, sobre uma oferta informativa procedente de uma cultura de partida e da sua língua; a oferta informativa de uma tradução apresenta-se como transferência que reproduz uma oferta informativa de partida, sendo que esta reprodução não é reversível de modo unívoco (Reiss e Vermeer 89). Partindo da noção de que o TP é uma oferta informativa, passemos então à análise da relação entre TP e TC. Em primeiro lugar, esta não se reflecte numa correspondência biunívoca dos seus elementos textuais, já que a tradução não se limita a tratar aspectos linguísticos, antes implica um processo de transferência cultural do qual faz parte a transferência linguística. Por outro lado, o TC tem sempre a sua própria finalidade. Constatando estas

realidades, percebemos que o tradutor nunca oferecerá aos receptores do TC a mesma informação apresentada aos receptores do TP, nem da mesma maneira, já que os factores condicionantes de ambos os textos são diferentes (ex: situação comunicativa, cultura, leitores e suas expectativas). Também a questão da equivalência é tratada no contexto da relação entre TP e TC. Os Funcionalistas reconhecem a relevância do parâmetro da equivalência mas consideram que o critério regulador do processo de tradução deve ser a adequação: “El objetivo traslativo es producir un texto final adecuado” (Reiss e Vermeer 122). Em alguns casos, o TC pode estabelecer algum nível de equivalência com o TP, mas não necessariamente (Reiss e Vermeer 122). Nas palavras dos autores, “*Adecuación* en la traducción de un texto (o elemento textual) de partida se refiere a la relación que existe entre el texto final y el de partida teniendo en cuenta de forma consecuente el objetivo (escopo) que se persigue com el proceso de traducción” (124), constituindo a equivalência um tipo especial de adequação que resulta quando a função do TP e do TC é análoga (125).

Ao considerar a função da tradução como o critério determinante da adequação, é importante referir o modelo de funções textuais preconizado pela Abordagem Funcionalista. A tipologia funcional de Reiss, que classifica os textos de acordo com a sua função dominante, permite ao tradutor especificar a hierarquia de níveis de equivalência necessários a um escopo em particular. A autora distingue entre dois tipos de classificações textuais: tipos de texto – classificados de acordo com a função comunicativa dominante – e géneros textuais – classificados de acordo com características linguísticas e convenções subordinadas à função do texto (Nord 37). Os tipos de texto identificados por Reiss são os seguintes: textos informativos, cuja principal função é informar os leitores, textos expressivos, nos quais o carácter informativo é complementado ou suplantado pela componente estética, e textos operativos, nos quais tanto o conteúdo como a forma se encontram subordinados ao efeito extralinguístico que o texto visa atingir (Nord 38). Estas classificações “sharpen the translator’s awareness of linguistic markers of communicative function and functional translation units” (Nord 38). Por sua vez, os tipos de texto incluem vários géneros textuais (ex: carta, manual de instruções, poema), cada um com as suas próprias convenções.¹

Tal como as estratégias de tradução estão sujeitas a critérios situacionais, i.e. pragmáticos, também a abordagem que Nord (2001) faz dos problemas de tradução reflecte a necessidade de termos em consideração esses mesmos factores. Assim sendo, a autora classifica os problemas de

¹ O termo “convenções” diz respeito, neste contexto, a regularidades que se observam em vários géneros de texto e que se apresentam como manifestações dos diferentes géneros textuais. Distingue-se de “normas”, i.e. regras cuja não observância implica algum tipo de sanção.

tradução como pragmáticos, culturais, linguísticos e “text-specific” (64-67),² devendo ser abordados numa perspectiva “top-down”.

Por último, a autora reflecte sobre os erros de tradução, afirmando que “for functionalism, the notion of translation error must be defined in terms of the purpose of the translation process or product” (73). Esta noção encontra-se, por isso, relacionada com a inadequação de um elemento textual à função comunicativa que deve desempenhar. Tal como os problemas de tradução indicados no parágrafo anterior, também os erros se dividem em pragmáticos, culturais, linguísticos e “text-specific”. Uma hierarquia “top-down” deve ser aplicada igualmente neste caso, sendo mais graves os erros pragmáticos e menos graves os “text-specific”.

Nesta perspectiva funcionalista, em que a adequação ao escopo da tradução regula as decisões tomadas pelo tradutor, Nord (2001) introduz o conceito de “lealdade” para designar a responsabilidade do tradutor face aos outros intervenientes humanos no processo de tradução, a saber, o autor do TP e os leitores do TC. Este princípio, igualmente norteador do processo de tradução, visa assegurar que a finalidade do TC seja compatível com as intenções iniciais do autor do TP³ e com as expectativas dos leitores do TC. Assim, e segundo a autora, “my personal version of the functionalist approach thus stands on two pillars: function *plus* loyalty” (126).

Trazer os factores situacionais e culturais para o processo de tradução, tornando-os determinantes do mesmo, parece ter sido a principal intenção e mais-valia da Abordagem Funcionalista. Segundo Bernardo (2009), “tanto a relevância da finalidade da tradução como as preocupações com o leitor de chegada, com as suas expectativas e os condicionalismos da situação cultural e comunicacional em que ele se insere, tornaram-se, por assim dizer, dados adquiridos que a partir daí muitos tradutores passaram a ponderar e muitos tradutólogos a tomar em consideração” (528).

3. O texto técnico na sua diversidade

3.1. Introdução

“A technical text (...) is written for a precise and specific purpose: to convey information to those who need it to perform their work, keep their jobs or, simply, to enhance their lives.” (Roque Dias “Translating Technical Manuals”)

Partindo desta caracterização feita por João Roque Dias, o texto técnico surge-nos como um texto com um objectivo essencialmente prático e constituindo um meio para atingir esse mesmo

² Utilizamos aqui o termo “text-specific” em vez de “textuais” (cf. Bernardo 2009), por considerarmos que a autora se refere a aspectos específicos de cada TP, e não a aspectos característicos de géneros ou tipos de texto (Nord 67).

³ A dificuldade em aceder às intenções do autor do TP é problematizada por Nord (2001), concluindo a autora que nos casos em que não seja possível deslindar as mesmas mediante análise da situação comunicativa, ou de elementos extratextuais (ex: autor, tempo, espaço, meio), a solução passa por realizar uma “documentary translation” (126). Para uma explicação de “documentary translation”: Nord 47-50.

fim.⁴ Das palavras deste autor destaca-se “information”, palavra que nos remete para o facto de tratarmos de um texto de categoria informativa (Reiss e Vermeer 1996) em que predomina a função referencial ou representativa da linguagem e no qual, relativamente à tradução, “son los elementos semántico-referenciales los que ocupan el primer lugar entre los criterios de equivalencia” (138). Por isto, os elementos estilísticos encontram-se subordinados à transmissão de conteúdos. No entanto, não podemos menosprezar a importância dos mesmos em textos técnicos. É isso que argumenta Byrne (2006) e o que depreendemos igualmente das palavras de Nord (2001): “In a translation where both the source and the target texts are of the informative type, the translator should attempt to give a correct and complete representation of the source text’s content and should be guided, in terms of stylistic choices, by the dominant norms of the target language and culture” (38).

Enquanto texto que emprega sobretudo a função referencial da linguagem, o texto técnico distingue-se pelo valor denotativo do léxico utilizado, o que pode levantar problemas, tanto para o tradutor como para o leitor, quando o sistema de conhecimentos e conjunto de referências expressos no texto não são partilhados por estes. Por isso é importante que o tradutor tenha conhecimentos especializados ou competências de pesquisa bem desenvolvidas, de modo a poder compreender a informação veiculada, o que constitui o primeiro passo no processo de tradução.

Pinchuck (1977), por seu turno, caracteriza a escrita técnica de acordo com três parâmetros: tema, finalidade e tipo de linguagem. O primeiro é sempre técnico, a finalidade é sempre prática e a linguagem apresenta uma grande frequência de termos técnicos quando comparada com a linguagem do quotidiano. De facto, o texto técnico distingue-se de outros pela utilização de terminologia especializada de determinada disciplina ou “língua de especialidade”,⁵ as quais exibem, de modo geral, uma tendência para a uniformização terminológica. Relativamente à gramática, esta não evidencia muitas diferenças relativamente à gramática utilizada noutros textos. No entanto, apresenta algumas peculiaridades, como a maior frequência de utilização de formas nominalizadas e passivas, ambas ao serviço da intenção informativa e da supressão do carácter emocional e personalizado dos textos, de UTR (unidades terminológicas reduzidas) e até metáforas.

Pinchuck (1977) subdivide ainda a linguagem técnica em “scientific language”, “workshop language” e “sales language”, cada uma com os seus próprios traços distintivos e vocacionada para determinados géneros textuais (162-170). Embora não se refira a elas enquanto géneros, a autora diz-nos que “within the field of technical prose there are a number of sub-species, each with

⁴ Pinchuck (1977) expressa opinião semelhante quando afirma que “the guiding motive of the technical text is the communication of information. It is always a means and never an end in itself” (18).

⁵ Sobre a importância e eficácia funcional da utilização de termos em línguas de especialidade: Sager (1990).

its own specific customs and conventions concerning what should be said and the way to say it” (150). Podemos, então, falar de unidade (características comuns) e, ao mesmo tempo, diversidade (características diversas) nos textos técnicos.

3.2. Importância da concepção de género para a tradução

“Si el traductor no las tiene en cuenta [les convencions de gènere], producirá un texto “comprensible”, pero no adecuado a la función” (Montalt i Resurrecció 169)

As palavras em epígrafe, da autoria de Gamero (2001), expõem-nos a principal razão para que um tradutor deva ter em consideração o género textual em que se insere o TC, a saber, que a não adequação de um texto às convenções do género textual pode impossibilitá-lo de cumprir a sua função. Na verdade, as concepções de género e de finalidade encontram-se, numa perspectiva funcionalista, interligadas. Como já referimos, na tipologia textual de Reiss, os géneros caracterizam-se por convenções formais que se encontram sujeitas à função dos mesmos.

Montalt i Resurrecció (2005) enumera cinco factores externos ao texto que, em articulação, tornam o género um recurso comunicativo reconhecido pelos participantes da situação comunicativa – participantes, propósito retórico dominante, função social desempenhada, condições específicas da situação comunicativa e contexto sociocultural em que se insere a situação comunicativa (72) –, aos quais adiciona outras variáveis, como a periodicidade, suporte, grau de especialização e área do saber. Assim, se um texto não se adequar às características do género pretendido, os leitores não vêem as suas expectativas satisfeitas relativamente ao mesmo, o que o torna inadequado à situação comunicativa. Por isto, também este autor defende que é “una necessitat de primer ordre”, tanto para o autor como para o tradutor, conhecer o funcionamento, convenções e possibilidades dos géneros textuais, já que “*escriure, llegir o traduir un text significa prendre part en un gènere determinat*” (76).

Para se conhecerem os géneros textuais é necessário igualmente conhecer as convenções formais que lhes são características e que resultam da estandardização das práticas comunicativas.^{iv} Cada género textual evidencia as suas, o que nos permite diferenciá-los entre si, e todas elas visam, em última instância, contribuir para o escopo do texto. As convenções podem afectar vários níveis linguísticos e textuais, por exemplo, a extensão, o léxico, a gramática, a fraseologia, a organização, a estrutura, a pontuação e o tratamento da terminologia.

Dada a pluralidade de géneros que se integra na categoria de texto técnico (ex: manual de instruções, artigo de divulgação, prospecto, catálogo de produtos), elegemos dois géneros – o manual de instruções e a patente – para demonstrar essa diversidade e como as preocupações com as convenções de género e a função da TC nortearam a tradução dos mesmos.

3.3. Tradução de manuais de instruções

“The whole point of a user guide is to convey enough information to users to allow them to perform tasks as quickly and as easily as possible and with a minimum of confusion and effort.” (Byrne 60)

Seguindo a metodologia que propusemos anteriormente, debruçar-nos-emos de seguida sobre a tradução de manuais de instruções. Um manual de instruções pretende ser um “roadmap for the user of the system they refer to” (Roque Dias, “Translating Technical Manuals”), ou seja, um texto de carácter utilitário, cuja função se foca no público-alvo e nas necessidades e expectativas deste. Recuperando a epígrafe anteposta a este ponto, poderemos dizer que, em primeiro lugar, um manual de instruções transmite informação na proporção directa das necessidades do leitor, ou seja, nem mais nem menos do que aquela de que ele necessita para o fim determinado que, neste caso, será “to perform tasks”. No entanto, para além da quantidade e pertinência da informação expressa, a forma de apresentação dessa mesma informação é também um aspecto de suma importância.⁶

Reiss e Vermeer (1996) incluem este género na classe de tipo textual “instrucción” (162), tal como Montalt i Resurrecció (2005) que o situa no tipo instrutivo, caracterizando-o “per sua dependència directa d’una situació d’us i d’aplicació pràctica immediata, i pel seu contingut fonamentalment operatiu o procedimental” (80).⁷ Byrne (2006), por seu turno, encerra este género textual no âmbito dos “procedural documents” (50). Todas estas classificações têm em comum o facto de apontarem para uma função eminentemente prática e utilitária do manual de instruções.

Escolhemos analisar este género textual não apenas pelas suas características textuais, mas também porque a sua tradução nos permitiu reflectir sobre a relação que se estabelece entre tradutor e cliente, ainda que mediada pelo gestor de projecto da empresa, e a influência que a mesma pode ter no processo e tomadas de decisão do tradutor.

Actualmente, a utilidade das ferramentas informáticas, como memórias de tradução e glossários, é inestimável para o trabalho de qualquer tradutor de textos técnicos, quer por uma questão de economia de esforço e de tempo, quer numa perspectiva de controlo de qualidade. Assim, é compreensível que muitos clientes disponibilizem memórias de tradução (TM) aos tradutores. Foi o que sucedeu no caso da tradução do Manual de Instruções 1, um manual de instruções de uso de um telefone, do qual retiramos exemplos para ilustrar algumas das questões

⁶ Byrne (2006) partilha desta opinião quando diz “of course the main concern for technical translators is to make sure that information is conveyed accurately but they are also responsible for ensuring that the information is presented in the correct form, that it is complete and that the information can be used correctly and effectively” (6).

⁷ Para situar o manual de instruções no domínio do texto instrutivo, Montalt i Resurrecció (2005) adopta a divisão que Mason (1990) faz dos tipos de texto técnicos e científicos (instrutivo, expositivo e argumentativo) com base no seu propósito retórico dominante (80). O autor procede igualmente à classificação de textos técnicos e científicos segundo a sua função social, colocando o manual de instruções na categoria de género doméstico, por este facilitar certas actividades domésticas (78).

colocadas neste ponto. A TM fornecida pelo cliente permitiu-nos traduzir termos técnicos e fraseologia específica deste género em coerência com outros textos já traduzidos para o mesmo cliente, o que não só facilita o trabalho do tradutor como o assegura de que os equivalentes utilizados vão ao encontro das exigências daquele. No entanto, podem surgir duas situações problemáticas derivadas da consulta da TM do cliente: depararmo-nos com a tradução do mesmo conceito mediante termos diferentes e, por outro lado, não concordarmos com o equivalente utilizado para determinado termo. Perante estes cenários, o tradutor deve tentar contactar o cliente e perceber qual a sua opinião. No nosso caso, esse trabalho foi facilitado pelo facto de o cliente facultar um “query template” destinado a comunicar-lhe as dúvidas terminológicas que pudéssemos ter. Nele expusemos a nossa discordância com a tradução do termo “handset” (vii) pelo equivalente “portátil” e sugerimos duas alternativas: “terminal” e “terminal portátil”. Perante a resposta do cliente, optámos por “terminal portátil” (xxi). Caso a questão não obtivesse resposta atempada por parte do cliente, o tradutor deveria fundamentar a sua opção na consulta de textos paralelos, uma ferramenta de consulta muito útil nestes casos. Foi este o procedimento que adoptámos na tradução do termo “display” (vi), escolhendo entre “visor” e “ecrã” e optando pela primeira alternativa (xx). As indicações do cliente relativamente a uma tradução também devem ser uma espécie de guia para a abordagem ao TP. No nosso caso, elas instruíam a não traduzir as palavras que apareceriam no visor do telefone, o que é prática comum neste género de textos (Roque Dias “Translating Technical Manuals”).^v

Byrne (2006) equaciona a qualidade de um manual de instruções em termos da sua usabilidade (*usability*), i.e. “how well users can use it” (97). Para que este seja “usável”, é necessário que quem o redige conheça o seu público-alvo, os utilizadores reais a quem o texto se destina. Em última instância, são estes que determinam a qualidade do texto em função da sua usabilidade, que, por sua vez, depende de variados factores, de entre os quais destacamos a legibilidade (*readability*). Este parâmetro não diz respeito apenas à coerência, concisão e clareza do texto, como também indica se o texto se encontra no nível correcto para o seu público-alvo (92).⁸ Ainda assim, é insuficiente para tornar um manual “usável”, caso este sofra de “logic gaps” ou “inadequate clarity” (94). Para que um manual tenha qualidade, necessita, então, de ser textualmente legível e pragmaticamente funcional, devendo igualmente ser lido como um original.^{vi} Nesta perspectiva de usabilidade nunca é de mais realçar o papel do leitor/utilizador. É no lugar deste que o tradutor se deve colocar quando traduz este género textual (Montalt i Resurrecció 172). Tal tarefa exige que se saiba aquilo que o leitor espera de um manual: instruções claras e não ambíguas, organização da informação consoante as suas necessidades, facilidade de

⁸ O Flesch Readability Test, mencionado pelo autor, conclui, por exemplo, que um texto é tanto mais legível quanto mais curtas forem as frases e palavras que o compõem (92).

acesso à informação necessária, utilização adequada da língua e informação correcta, i.e. que reflecta factos (Byrne 60). De seguida, trataremos de alguns aspectos textuais que o tradutor deve ter em conta, de modo a ir ao encontro dessas necessidades.

Começaremos por centrar-nos em traços estilísticos. O estilo estabelece a forma como o autor se relaciona com o leitor e, segundo Byrne (2006), deve situar-se o mais próximo possível de um “conversational style” (89). Referindo-se à utilização de verbos, o autor distingue entre *strong verbs* e *weak verbs* (ex: verbos *ser, estar, fazer*), para dar primazia ao uso dos primeiros, uma vez que criam imagens e transmitem a noção de acção, o que é indispensável para a comunicação de instruções.⁹ A sua utilização permite aos leitores aceder à informação mais rapidamente e também contribui para a formação de frases mais concisas.¹⁰ Pelos mesmos motivos, o tradutor deve igualmente evitar o uso de formas nominalizadas, i.e. verbos convertidos em nome. Ainda relativamente aos verbos, verificamos que no Manual de Instruções 1 predominam as formas infinitivas nos títulos (ex: “Instalar a base” (xxi), “Ligar e desligar o terminal portátil” (xxiv)) e as formas imperativas nas instruções (ex: “Entre no menu” (xxiv), “Marque um número até 32 dígitos” (xxv)). Podemos dizer, então, que as formas verbais infinitivas servem, neste caso, para descrever o fim/objectivo da instrução e as formas verbais imperativas para expressar o meio, i.e. como se alcança o fim/objectivo. O modo imperativo também é uma estratégia importante em “procedural texts”, já que não gera nenhuma confusão relativamente ao agente da frase, ou seja, quem deve desempenhar ou não determinada acção, uma vez que o pronome de segunda pessoa encontra-se implícito (Byrne 91).

Num texto cuja função é instruir, dando ao leitor informação que lhe permita agir, é igualmente natural que se prefiram construções activas em detrimento de passivas. Nas primeiras, existe um sujeito que age e, por isso, White (1996) diz que essas construções “have positive connotations of action, dynamism, energy and determination” (Byrne 91). No Manual de Instruções 1 são utilizadas algumas frases passivas na introdução, servindo estas para descrever o produto e o modo como o manual deve ser utilizado.¹¹ No restante texto prevalecem as frases activas. Expressões com conotações positivas (ex: “deve certificar-se de que as pilhas foram carregadas” (xxi)) também devem predominar sobre expressões com conotações negativas (ex: não se esqueça de verificar se as pilhas foram carregadas).

⁹ No nosso TC abundam formas imperativas dos verbos *entrar, premir, seleccionar, voltar*.

¹⁰ Byrne (2006) dá-nos os seguintes exemplos para ilustrar as vantagens de utilizar *strong verbs*: “The function of the hard disk is to allow you to store data” e “The hard disk stores data”. A segunda frase, que utiliza apenas o verbo “store”, é mais concisa, permite aceder mais rapidamente à informação e cria uma imagem na mente do leitor, ao contrário do que acontece com a primeira (90).

¹¹ Exemplo destas são as frases “Este produto foi concebido e montado com o maior cuidado a pensar em si e no ambiente” (xx) e “Nos casos em que a tecla virtual seja um símbolo, este é apresentado na coluna da esquerda” (xx).

A simplicidade da linguagem utilizada é outro ponto a ter em consideração pelo tradutor, que deve evitar jargão, eufemismos, neologismos e abreviaturas (Byrne 85). Estes podem obscurecer o texto, afectar a acessibilidade ao mesmo ou até, acrescentamos nós, induzir o leitor em erro. No Manual de Instruções 1, empregámos uma linguagem acessível a qualquer leitor e utilizámos apenas abreviaturas que já se encontravam na TM do cliente (ex: “SMS” (xxxi) e “ID” (xxviii)). Retomando a ideia de legibilidade, passemos a considerar a estrutura das frases. Em termos de fluxo de informação, Weiss (1985) defende que o peso ou parte mais importante da frase deve estar no fim, já que será dessa informação que o leitor se recordará mais facilmente (Byrne 2006). De modo similar, num texto instrutivo, as frases devem apresentar uma relação de causa e efeito (ex: “Para cancelar e voltar ao modo de espera, prima a tecla Pousado” (xxiv)). A utilização de paralelismos e repetições pode também ajudar a clarificar a informação, tornar o texto mais legível, reforçar ideias, fomentar a aprendizagem e facilitar o trabalho do leitor ao tentar recordar a informação (Byrne 88-89).^{vii} No nosso TC transpusemos o paralelismo existente no TP e que dizia respeito, sobretudo, à utilização de formas imperativas em início de frase.

Em jeito de conclusão, podemos dizer que o princípio subjacente a qualquer manual de instruções, e que deve estar sempre presente na mente do tradutor durante o processo de tradução do texto, é a *Minimax Strategy*. Segundo esta estratégia já apresentada por Levý (1967), um leitor espera retirar o máximo de informação possível despendendo, para isso, o mínimo de esforço e tempo (Byrne 38). Nesse sentido, o tradutor deverá escrever um texto em que “information is “fed” to users in a measured, logical and timely way”, recorrendo a elementos estilísticos e característicos deste género como aqueles que mencionámos ao longo deste ponto. No final de contas, serão os leitores a utilizar o texto para atingir um fim e serão eles a ajuizar acerca da qualidade do manual em termos da sua usabilidade.

3.4. Estudo de Caso: A tradução de patentes

3.4.1. Introdução

“Patents are challenging for most translators” (Cross 2008)

De entre a diversidade de textos técnicos com a qual contactámos no decurso do estágio, seleccionámos a patente para objecto de um estudo mais alongado e pormenorizado.

Antes de mais importa definir o que é uma patente.¹² Nas palavras de Martin Cross, “A patent is a long, precisely worded legal definition of an invention” (Cross, “Literal Translation of

¹² No sítio do INPI, entidade que em Portugal regulamenta o registo de patentes, encontramos a seguinte definição: “Uma patente [...] é um contrato entre o Estado e o requerente através do qual este obtém um direito exclusivo de produzir e comercializar uma invenção, tendo como contrapartida a sua divulgação pública” (in <<http://www.marcaspatentes.pt/index.php?section=87>>).

Patents”), sendo esta uma definição que contempla simultaneamente a dimensão jurídica e textual deste documento.

Relativamente às razões que nos levaram a debruçar sobre esta variedade específica de texto, devemos mencionar, em primeiro lugar, o desafio que constituiu a tradução do mesmo. Agravado pelo facto de se tratar de um primeiro contacto com patentes, este repto não podia deixar de colocar questões e dificuldades. Embora descrevam tecnologia concreta, não exigindo um grau de teorização tão elevado como os textos de carácter científico, nem correndo tanto risco de sofrer perdas de conteúdo no processo de tradução como sucede com textos culturalmente bastante marcados, como poemas ou anúncios publicitários, e ainda que façam uso de linguagem explícita e terminologia específica de uma área do conhecimento, as patentes não deixam de ser peculiarmente difíceis de traduzir devido a questões como a complexidade da tecnologia descrita, falta de uniformização terminológica na área em questão, uso de jargão e necessidade de “maintain the breadth, narrowness or ambiguity of the original language” (Cross 2008), um aspecto que poderá ter consequências legais.¹³ Uma vez que descreve uma invenção, a patente é igualmente uma ferramenta útil de documentação e aquisição de conhecimento especializado, bem como uma fonte privilegiada de terminologia técnica e científica.

Realçamos também este género por considerarmos que se trata de um exemplo elucidativo da necessidade de traduzir um texto tendo em vista, antes de tudo, a sua função. Quer no contexto ou situação em que se insere o TP, como naquele que o TC integra, a função da patente é análoga: reivindicar para o inventor um direito exclusivo sobre a sua invenção.¹⁴ Só respeitando as regras de redacção de patentes do país em que o inventor pretende registar o seu documento é que esta exercerá a função pretendida. Como tal, o tradutor deverá observar todas as normas e convenções estabelecidas no país em que esse será registado, para produzir um documento com validade legal.

Por último, é importante referir outros dois aspectos que nos levaram a focar-nos neste assunto em particular, a saber, a existência de pouca bibliografia sobre o mesmo, especialmente em português, e a constatação de que a tradução de patentes constitui uma área da tradução técnica em franco crescimento, acompanhando o desenvolvimento técnico e tecnológico a nível global. Por estes motivos, julgamos ser uma questão da maior relevância que se realize um estudo mais aprofundado sobre o tema. Esse estudo, embora enquadrando a tradução de patentes no contexto mais abrangente da tradução técnica, realçaria as particularidades deste género textual

¹³ Sobre as consequências legais de uma tradução de patente que não respeite as palavras (*wording*) do original remetemos para os artigos de Martin Cross “Managing Patent Translation Risks” e “Literal Translation of Patents”.

¹⁴ Partimos aqui do princípio de que a tradução de patentes se fará com o intuito de obter um texto que possa ser registado como patente no contexto de chegada. No entanto, poderão traduzir-se patentes com outros fins, nomeadamente informativos.

relativamente a outros e, consequentemente, da tradução do mesmo. É nesse sentido que esperamos que o trabalho por nós desenvolvido constitua um sumário, mas válido, contributo.

3.4.2. Antes de traduzir

A tradução de patentes, tal como qualquer outro projecto de tradução, exige preparação. Em primeiro lugar, é preciso nunca perder de vista a função do texto. Para além de descrever uma invenção, uma patente visa proteger o inventor desta relativamente a terceiros que a queiram fabricar ou comercializar. Como tal, a patente é essencialmente um documento de carácter jurídico e não apenas informativo, já que estabelece um contrato entre o Estado e o requerente, e isso revela-se na utilização de uma fraseologia e de um estilo muito particulares, bem como numa estruturação textual altamente normalizada.

Nesta fase de preparação, uma primeira leitura do texto permite-nos apreender a ideia geral do mesmo e apontar os termos que nos causarão mais dificuldades de tradução. De seguida, é indispensável realizar alguma pesquisa, quer no sentido de compreender a que âmbito se refere a patente (ex: farmácia, medicina, electrónica, etc.), quer com vista à apreensão dos conceitos e terminologia utilizados, sendo que estes dependem sempre da área do conhecimento na qual se insere a invenção. Este aspecto é especialmente relevante quando lidamos com termos¹⁵ polissémicos cujo sentido depende do campo em que se inserem. Um primeiro passo a tomar poderá ser a exploração das referências bibliográficas da patente a traduzir, uma vez que elas versam aspectos igualmente tratados na patente em questão, nomeadamente os antecedentes da invenção. Nelas encontraremos não só informação como também terminologia e, possivelmente, definições ou explicações de termos que agora são de uso comum. Algumas bases de dados permitem-nos efectuar pesquisa, consulta e download de patentes, nomeadamente o sítio do INPI,¹⁶ do *Google patents*, do USPTO e do INPI do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (neste algumas das patentes encontram-se traduzidas em português do Brasil).

Outras fontes bibliográficas incluem glossários, dicionários técnicos, obras de referência na área, *handbooks* e textos paralelos cuja utilidade é examinada por diversos autores.¹⁷ Actualmente, é incontornável também realçar o potencial da internet enquanto fonte de informação, embora tendo em mente as limitações da mesma, principalmente no que diz respeito a critérios de qualidade da informação. Depois de realizadas as consultas, podemos até criar um glossário com os termos cujo equivalente na língua de chegada já identificámos. Este poderá facilitar-nos o

¹⁵ Para uma discussão sobre a diferença entre “termo” e “unidade lexical”, v. Pinchuck (1977).

¹⁶ Infelizmente, nesta base de dados, as patentes encontram-se maioritariamente em inglês e apenas temos à disposição traduções automáticas das mesmas para quatro línguas (francês, alemão, italiano e espanhol).

¹⁷ V. por exemplo Pinchuck (1977), Clifford (2001), Samuelsson-Brown (2004) e Montalt i Resurrecció (2005).

trabalho e tornar mais rápido o processo de tradução. Por último, é imprescindível consultar um ou mais especialistas da área para a resolução de questões, não só linguísticas como de sentido.

Estes são alguns dos passos que um tradutor deverá dar antes de iniciar o processo de tradução propriamente dito. Servem para obter informação, adquirir terminologia, garantir coerência e incutir confiança no próprio tradutor relativamente a um trabalho com o qual pode estar pouco familiarizado e que, pelas suas particularidades, exige uma preparação específica.

3.4.3. Aspectos textuais

Tal como já foi realçado anteriormente, identificar a que género textual pertence o texto que vamos traduzir é uma questão de suma importância, uma vez que cada um emprega normas e convenções específicas e isso ajuda-nos, não só a compreender o mesmo, como a reconhecer (e transpor para o TC) a função que desempenha. Por ambas as razões, é indispensável que o tradutor esteja familiarizado com as normas e convenções utilizadas no texto a traduzir, para poder reconhecê-las e adaptá-las à língua de chegada. A nossa distinção entre normas e convenções baseia-se na operada por Reiss e Vermeer (1996) a que já aludimos no ponto 2.1. Podemos, então, dizer que para traduzir patentes precisamos, não só, de conhecimentos técnicos e linguísticos, mas também do conhecimento dos aspectos textuais que as caracterizam. Começaremos por descrever alguns desses aspectos ao nível da macroestrutura, para depois passarmos a questões estilísticas e de terminologia.

3.4.3.1. Macroestrutura

“The translation of such documents requires knowledge of both the technical field and the guidelines on drafting the patent specifications.” (Zerling 2009)

Enquanto documento complexo que é, a patente divide-se em várias unidades, cada uma com funções e conteúdos específicos. Embora algumas dessas unidades sejam opcionais, existe um conjunto indispensável à redacção e registo de uma patente e, consequentemente, à sua tradução. Constituem, portanto, normas textuais. O conhecimento da macroestrutura do texto não só facilita a compreensão do conteúdo do mesmo, como também permite ao tradutor sentir-se mais confiante quando se depara com uma patente redigida noutra língua, devido à considerável uniformidade que se verifica na macroestrutura de patentes a nível internacional.

De seguida, passaremos à descrição de cada uma das partes utilizando exemplos retirados da tradução que realizámos da Patente 1. O texto “Normas de Elaboração de Texto de Patente”, de agora em diante NETP, servir-nos-á de referência para esta descrição.

Uma patente encontra-se sempre dividida nas seguintes partes fundamentais: Título (*Title*), Resumo (*Abstract*), Descrição (*Specification* ou *Description*), Reivindicações (*Claims*) e

Desenhos (*Drawings*), tendo esta última carácter opcional. O título, claro e conciso, consiste numa descrição técnica da invenção, não devendo conter expressões de fantasia nem referência a marcas, abreviaturas ou palavras como “etc.”, cuja utilização lhe incutiria um carácter vago e possivelmente ambíguo. Frequentemente, o título constitui o preâmbulo das reivindicações. No nosso caso, o Título é “Conjugados meningocócicos combinados com proteína transportadora comum” (Ix). Nele podemos identificar, de forma geral, aquilo de que trata a invenção (vacinas que utilizam conjugados meningocócicos e uma proteína transportadora comum) e o âmbito da mesma (Farmácia e Medicina, mais especificamente, Imunologia).

O Resumo, por sua vez, faz a ligação entre o título e as partes seguintes, expandindo e explicando o primeiro e sintetizando, de forma concisa, o que é exposto na descrição, reivindicações e desenhos. Num máximo de 150 palavras, é indicado o título da patente, características técnicas da invenção, a sua principal utilização e o problema técnico que pretende solucionar. Na patente usada como exemplo, ficamos a saber que a invenção apresenta “uma composição para a imunização de um paciente contra uma doença causada por *Neisseria meningitidis*”, cujas principais características técnicas se prendem com a utilização, nessa composição, “de conjugados para pelo menos dois dos quatro serogrupos de meningococos A, C, W135 e Y, em que pelo menos dois dos quatro serogrupos possuem uma proteína transportadora comum”, e também da “proteína transportadora comum na forma não conjugada numa concentração inferior a 10 µg/ml”. A invenção pretende resolver o problema da supressão epitópica induzida pela proteína transportadora, ao minimizar a quantidade de proteína transportadora não conjugada presente numa vacina. É aconselhável deixar a tradução do Resumo para depois da tradução da descrição, uma vez que nele se repete a terminologia, expressões e estruturas linguísticas utilizadas nessa parte e, assim, o tradutor terá a certeza do sentido e implicação das palavras usadas de forma condensada no resumo.

A Descrição compõe a parte mais extensa do texto,^{viii} sendo em geral dividida nas seguintes secções, ou blocos, cuja designação pode variar ligeiramente: “título da invenção” (*title of the invention*), “campo da invenção” (*technical field*), “antecedentes da invenção” (*background art*), “descrição da invenção” (*disclosure of the invention*), “formas de realizar a invenção” (*modes for carrying out the invention*) e “referências” (*references*). As secções “descrição da invenção” e “formas de realizar a invenção” podem ainda ser subdivididas.

O “campo da invenção” serve para enquadrar a invenção num determinado domínio da técnica, permitindo-nos localizá-la em termos de sistema de conhecimentos. Este enquadramento também é indispensável para o tradutor poder restringir o sentido de termos polissémicos àquele que se adequa ao domínio da técnica correcto. Na patente em estudo, a invenção refere-se a vacinas contra *Neisseria meningitidis* (Ix). No campo “antecedentes da invenção” é descrita a

abordagem corrente ao problema técnico que a invenção actual pretende resolver e soluções existentes para o mesmo. São também citados todos os documentos, nomeadamente patentes, relacionados com o objecto da invenção. Por fim, regista-se a novidade da presente invenção face à técnica existente e o seu contributo para a resolução do problema em questão (lx-lxi).^{ix} A invenção é depois relatada mais pormenorizadamente na “descrição da invenção”, onde o autor do texto distingue a invenção das anteriores, expõe um ou mais modos de realização ou exemplos da invenção (composição da vacina, no caso presente), explica os desenhos utilizados, quando aplicável, e acentua a aplicação industrial da mesma (lxi-lxxix). Realce-se a necessidade de redacção deste bloco em termos claros e precisos, tornando-o o mais compreensível possível, de modo a que um especialista da área possa colocar a invenção em prática e, igualmente, a necessidade de coerência com as reivindicações. No processo descritivo é frequente usar vários “elementos metacomunicativos” (Serrano, San Salvador e Sánchez 2008), tais como definições, explicações e informações sobre determinadas denominações. Na patente que nos serve de modelo encontramos alguns exemplos,^x os quais ajudam o autor a definir termos ainda pouco reconhecidos, ou com significado específico num determinado domínio da técnica, ou ainda a alargar o significado de termos. Tal como foi já anteriormente referido, as partes em que se divide uma patente podem ser ainda sujeitas a divisões internas. A “descrição da invenção” do texto em estudo é disso um exemplo, encontrando-se decomposta em blocos mais pequenos, o mesmo acontecendo com a parte subsequente, “formas de realizar a invenção” (lxxix-lxxxii). Por último, a Descrição contempla as “referências” das obras mencionadas naquela secção (lxxxii-lxxxv).

As Reivindicações constituem a última secção obrigatória num documento de patente (lxxxv-lxxxviii). Nesta define-se o objecto de protecção requerido relativamente às características técnicas da invenção, ou seja, são estipuladas as características da invenção que serão alvo de protecção legal. É por isto que é a secção com maior relevância do ponto de vista jurídico. Uma vez que as reivindicações derivam da Descrição, devem necessariamente usar a mesma terminologia, fórmulas e símbolos. Tal interdependência é indispensável não só à compreensão do texto, como também, e acima de tudo, à aceitação do pedido de registo de patente.^{xi} Sobre as Reivindicações, Arias (2003) afirma que esta é “el apartado que diferencia a una patente frente a outro tipo de documento técnico” (Serrano, San Salvador e Sánchez 2008). Esta parte é constituída por um preâmbulo^{xii} e uma parte caracterizante^{xiii} que formam a primeira reivindicação, também denominada “reivindicação independente”, ou “reivindicação principal”, e que deve conter as características essenciais da invenção. Se necessário, haverá reivindicações dependentes que contêm todas as características da primeira, acrescentando precisões ou modos de realização particulares. No entanto, a rigidez estrutural desta secção não se fica por aqui. A cada reivindicação só deverá corresponder uma ideia e um período. Adicionalmente, as reivindicações

encontram-se identificadas por números árabes (1, 2, 3, ...), correspondendo a 1 à reivindicação independente e seguindo-se cada uma das reivindicações dependentes, que deverão fazer referência, de forma explícita, à reivindicação ou reivindicações da qual dependem. Na patente que temos usado como exemplo, a reivindicação independente (lxxxv-lxxxvi) corresponde quase inteiramente a um período já apresentado na Descrição, sob o título “descrição da invenção” (lxii). Este facto realça a importância da coesão e coerência entre as diferentes partes em que se divide o texto de patente. Se atentarmos no mesmo, poderemos apreciar que ambas são, por vezes, conseguidas através da repetição de períodos e/ou orações, para além de terminologia, fraseologia e outros mecanismos. Consideramos este aspecto bastante relevante do ponto de vista da tradução, visto que este tipo de repetições é uma convenção do género de texto em questão e tem funções específicas (manter a coerência e evitar ambiguidade na interpretação). Relativamente à dependência existente entre as reivindicações, esta é marcada linguisticamente na Patente 1 mediante expressões convencionadas, tais como “a composição da reivindicação 1” (lxxxvi) e “a composição de qualquer uma das reivindicações anteriores” (lxxxvi).

No caso em análise não são utilizados desenhos, por isso não desenvolveremos essa parte.¹⁸

3.4.3.2. Estilo

“[the requirements of patent literature give rise] to a special style, and this style is additionally affected by the need to comply with certain statutory and legal requirements” (Pinchuck 150)

Byrne (2006) define estilo “as the way we write things, the words we choose and the way we construct sentences” (4), acrescentando que “style is equally, if not more, important in technical translation than in other areas because it is there for a reason, not simply for artistic or entertainment reasons” (4). Trata-se, portanto, de um aspecto que não pode ser descuidado aquando da tradução, devido ao papel fundamental que desempenham as convenções estilísticas dos géneros de texto na produção e recepção dos mesmos, tal como já sustentámos no ponto 3.2.

De seguida, atentaremos em alguns aspectos estilísticos que deverão ser tidos em consideração na tradução de uma patente. Como travejamento teórico recorreremos ao capítulo “Technical Language” (Pinchuck 161-173), do qual extrairemos elementos pertinentes para o presente estudo, acrescentando igualmente exemplos e considerações nossos.

Retomando a epígrafe deste ponto, defendemos que a patente exhibe determinadas peculiaridades relativamente a outros textos, devido à função da mesma. Para além da comunicação de informação, na redacção de patentes há outro propósito a considerar: a necessidade de conformidade do estilo com requisitos legais e estatutários.^{xiv} Essa singularidade reflecte-se em diversos aspectos, tais como a macroestrutura (v. ponto 3.4.3.1.) e o estilo.

¹⁸ Para informações sobre a secção Desenhos, vide NETP.

Compreendida no conceito mais abrangente de “linguagem técnica”,^{xv} a patente faz uso de “linguagem científica”, mais precisamente de uma variação do estilo científico. Quer isto dizer que a linguagem utilizada no documento de patente adota o estilo característico daquela, mas exhibe as suas próprias peculiaridades. Segundo Pinchuck (1977), a linguagem científica é geralmente muito formal e o seu vocabulário altamente estandardizado, o que constitui um reflexo da função do texto já referida, da situação ou contexto em que o texto se insere, neste caso um contexto jurídico, da orientação do texto para um público-alvo especializado e do grau de especialização da informação veiculada. Outra característica evidente é a ausência de associações irrelevantes ou emocionais, que constituiriam um obstáculo à transparência, lógica, lucidez, precisão e concisão características do texto técnico. Estas, por sua vez, são conseguidas mediante diversos mecanismos, nomeadamente sintácticos. Será destes que nos ocuparemos de seguida.

Uma das particularidades da linguagem técnica e científica geralmente apontada é a prevalência de formas nominalizadas.¹⁹ Pinchuck (1977) considera que estas são mais fáceis de escrever e que a sua impessoalidade evita qualquer compromisso com tempo verbal. Podemos apontar alguns exemplos na Patente 1.^{xvi} Mas o verbo também parece arredado para uma posição secundária por outras razões. Por um lado, é comum recorrer-se a verbos copulativos (ex: ser, estar). Por outro, também predominam os verbos com sentido muito geral (ex: apresentar, consistir em, preferir, incluir).

Verifica-se, igualmente, uma preferência por modos de expressão impessoais (ex: “foram identificados” (Ix), “tem sido realizado algum trabalho” (Ixi), “prefere-se” (Ixiv), “pode usar-se” (Ixxv)), uma vez que a ênfase do texto recai sempre sobre a invenção, processos, produtos ou composições descritos. Quer isto dizer que é mais importante o tema do que o agente. Também por este motivo a voz passiva se destaca nestes textos.^{xvii} Na patente em estudo verificamos a ocorrência da voz passiva em grande parte das frases. Apesar de este ser um dos aspectos sintácticos mais salientes da linguagem técnica, outros há que igualmente se manifestam, como a utilização de frases com uma ou duas orações. Embora Pinchuck (1977) caracterize o estilo técnico como “horrifying from the aesthetic point of view”, cujo objectivo é “to create an average, mediocre, impersonal style, with the individual kept as much in the background as possible” (171), o que vai ao encontro do que temos vindo a afirmar, a autora reconhece que a caracterização que faz não é de todo pejorativa, antes que o estilo será tanto melhor quanto a adequação à função do texto. Nem que para isso, por exemplo, um documento de patente revele uma certa “woolliness”

¹⁹ Pinchuck (1977) e Montalt i Resurrecció (2005) são alguns dos autores que apontam este aspecto.

(171) quando o intuito do autor é obscurecer, e não clarificar. Na maioria dos casos, no entanto, o estilo técnico é claro.²⁰

Por último, também deveremos aludir à fraseologia que habitualmente se encontra neste género. Para além de expressões transversais a patentes que reflectem vários domínios da técnica, como “Esta invenção refere-se a” (lx), “de acordo com a invenção” (lxiv), “especialista na área” (lxvii), entre outras, cada área do conhecimento ou tipo de invenção fará uso de determinadas expressões características. Exemplos de fraseologia encontrados na Patente 1 encontrar-se-ão no Glossário de Terminologia e Fraseologia da Patente 1 em anexo, com a indicação (fras.).

3.4.3.3. Terminologia

“The most significant linguistic feature of the technical text is its vocabulary, the specialized terminology of the particular discipline.” (Pinchuck 19)

Tendo já sido mencionados no ponto 3.4.2. enquanto fontes bibliográficas, apontamos aqui o papel de dicionários técnicos, glossários, textos paralelos e patentes, entre outros, como fontes de terminologia. Posto isto, trataremos a terminologia na sua importância para a tradução.

Após termos analisado o papel de elementos textuais como a macroestrutura e estilo do texto de patente, a afirmação de Pinchuck que utilizámos em epígrafe poderá parecer-nos demasiado redutora. De facto, embora a utilização dos equivalentes mais próximos do termo em questão e a coerência terminológica de um texto sejam indispensáveis, principalmente no que respeita a textos técnicos, não poderíamos deixar de concordar que os aspectos desenvolvidos nos pontos anteriores também o são. No caso de patentes, sem dúvida que assim é, uma vez que não respeitar as normas e convenções textuais e de estilo impedirá, decerto, o texto de cumprir a sua função última. Consequentemente, assumimos a importância da terminologia, mas sem lhe atribuímos um papel de primazia sobre os outros elementos. Fishbach (1998) vai mais longe para afirmar que mais importante do que a terminologia é saber escrever textos, uma vez que “failing to comply with target language text conventions can undermine the credibility of the text, the author and the information in the text” (Byrne 4). Embora partilhemos do motivo que o autor apresenta, consideramos também que a relevância da terminologia não deve ser subestimada, pois cremos que a credibilidade do texto será igualmente afectada se o autor não usar a devida terminologia.

Montalt i Resurrecció (2005) chama-nos a atenção para o facto de o tradutor não ser um terminólogo e, como tal, os termos não lhe interessarem “tant com a unitats aïllades i abstractes pertanyents a un sistema teminològic, sinó com a elements que activen uns significats segons el

²⁰ A autora considera ainda outros aspectos estilísticos relevantes da tradução de textos técnicos, tais como o facto de o inglês empregar habitualmente um estilo mais simples em comparação com outras línguas, nomeadamente românicas. No entanto, como estes não se mostram tão evidentes no texto de patente, não foram considerados neste ponto.

cotext i el context concrets en què apareixen” (108). É com esta noção em mente que o tradutor terá de procurar os equivalentes adequados tendo em conta o cotexto e contexto,^{xviii} uma vez que os termos não aparecem isoladamente.

Alguns factores determinam o modo como o tradutor deverá tratar a terminologia: o género textual, a função e o público-alvo do TC. Depois de analisar os mesmos, pode decidir traduzir um termo pelo termo técnico ou científico equivalente, por um vocábulo mais popular ou por uma paráfrase explicativa, por exemplo. Numa patente utilizar-se-ão sempre os termos técnicos equivalentes, já que se trata de um género altamente especializado dirigido a especialistas.

No que diz respeito à coesão terminológica, Montalt i Resurrecció (2005) trata-a como um dos fenómenos característicos dos textos técnico-científicos que não pode passar despercebido ao tradutor. Essa “consisteix fonamentalment en la repetició dels termes més rellevants del tema del text per tal d’assegurar-ne la cohesió i la continuïtat de sentit” (120). Aqui é importante lembrar que um termo com determinado significado deve ser traduzido sempre da mesma forma em todo o texto, de modo a garantir essa coesão e a evitar ambiguidades ou confusões de sentido: “the translator should not even strive for variation” (Zerling 2010).

3.4.4. Uma tradução literal de patente

“In the field of patent translation, a literal translation is an exact and accurate reproduction of the entire content of the source text without embellishment or modification.” (Cross 19)

Em “Literal Translation of Patents”, Cross sustenta a necessidade de realização de tradução literal quando se trata deste género. Segundo o autor, o exercício da tradução literal não deve ser encarado como uma submissão ao TP ou uma tarefa incómoda e impossível. Pelo contrário, “far from being a step backward, literal translation actually requires significantly greater expertise as a translator”, acrescentando que “the literal translation of patents is a skill that can be both enjoyable and financially rewarding” (Cross 19). Seguiremos neste ponto as linhas gerais do artigo supracitado, tendo sempre em mente a definição de tradução literal utilizada em epígrafe, para tecermos considerações sobre a necessidade de produção de uma tradução literal deste género textual e o modo como essa pode ser preparada e realizada, tomando novamente como exemplo a Patente 1.

Recuperando a definição de patente anteriormente utilizada no ponto 3.4.1., compreendemos a intenção expressa pelo autor nas seguintes palavras: “the meaning conveyed by the words is important, but so is the wording itself. In many cases, the decisions made by patent offices, courts, and even research departments hinge more on the way the definition is set forth than on the actual technology that is described in the patent” (Cross 19). Face à possibilidade de não-aceitação ou de litígio da patente, o redactor da mesma e, conseqüentemente, o seu tradutor, terão de investir

grande parte do seu esforço na escolha do “actual wording” (Cross 19).²¹ Ciente da urgência de realizar uma tradução literal, que não deve ser confundida com “equivalência formal”^{xxix} nem com “equivalência funcional”^{xxx}, o tradutor pode assim dedicar-se à preparação da sua tradução.

Uma “reprodução exacta e precisa” do conteúdo sem “embelezamento nem modificação”, só pode ser conseguida mediante a observância de algumas regras: reprodução do sentido, reprodução do registo, respeito pelas quebras de frase e quebras de linha, consistência no uso de vocabulário e fraseologia, manutenção de uma correspondência unívoca (1:1) entre elemento do TP e elemento do TC²² e, por último, fornecimento de anotações adequadas.^{xxi} É sobre estas normas que nos debruçaremos de seguida, assinalando as suas implicações no processo de tradução, as dificuldades que podem gerar e estratégias de abordagem às mesmas, recorrendo, sempre que pertinente, a exemplos extraídos da Patente 1.

Começemos por reflectir sobre a reprodução do sentido. Como sabemos, a tradução não é uma mera transferência linguística, antes uma transposição de sentidos (Pinchuck 35). Por isso, e antes de tudo, o tradutor precisa de compreender o TP. Sem entender os sentidos veiculados pelas palavras, nunca conseguirá levar a sua função a bom porto. No entanto, esse esforço pode ser dificultado por aspectos muitas vezes presentes em patentes: complexidade da estrutura frásica, obscuridade da tecnologia descrita e falta de competências de escrita por parte do redactor (Cross 23). Não tendo sido estes os factores que mais contrariedades geraram na tradução da Patente 1, outros houve, no entanto, que colocaram dúvidas e levantaram problemas relativamente à compreensão do TP. O principal terá sido, sem dúvida, a falta de conhecimentos relativamente ao âmbito da técnica em questão, o que se reflecte no desconhecimento da terminologia utilizada para expressar os conceitos da mesma. No esforço desenvolvido para colmatar esta falha, a colaboração directa com um especialista da área ao longo do processo de tradução revelou-se imprescindível, nomeadamente para a explicação de conceitos e relação entre os mesmos. A consulta de obras de referência²³ também contribuiu para a apreensão do sentido dos termos utilizados, bem como a consulta de sítios onde se encontravam disponíveis resumos de projectos da área em questão,²⁴ ou outros que apresentavam definições e explicações de termos.²⁵ Outras dificuldades de

²¹ No artigo em consideração, Cross elabora sobre o processo de investigação, redacção e tradução de patentes, salientando a importância correcta do “wording” durante o mesmo.

²² No seu artigo, o autor refere “one-to-one correspondence between source and target”, não explicitando a que nível se deve procurar essa correspondência. Optámos por falar em “elemento do TP” e “elemento do TC”, porque não se trata apenas de procurar correspondência ao nível dos termos como também da fraseologia.

²³ Por exemplo Carlos Azevedo. *Biologia Celular e Molecular*. 4ª Edição, Lisboa: Lidel, 2005.

²⁴ Consultámos, por exemplo, o sítio da Fundação para a Ciência e Tecnologia <<http://alfa.fct.mctes.pt/>>.

²⁵ A título de exemplo mencionamos o sítio dos Médicos de Portugal <<http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/>> e o sítio Biology Online <<http://www.biology-online.org/>>, em cujo dicionário encontramos a seguinte definição de “proteína transportadora”: *A protein that transports specific substance through intracellular compartments, into the extracellular fluid, or across the cell membrane.* (<http://www.biology-online.org/dictionary/Carrier_protein>, consultado em 10.03.10).

compreensão resultaram do facto de alguns conceitos serem expressos mediante termos compostos, cuja relação entre os itens lexicais que o compõem não foi imediatamente apreendida (ex: “mixture of 3 de-O-acylated monophosphoryl lipid A” (xlv)),²⁶ ou de relações entre nomes e adjectivos pouco claras para alguém sem conhecimentos especializados (ex: “double serogroup A dose” (xli), “sterile pyrogen-free, phosphate-buffered saline” (xli))²⁷.

Apreender os sentidos expressos no TP será, portanto, o primeiro passo para que possamos traduzi-los. Passemos, então, ao processo de transferência dos mesmos. Nesta fase, tal como referido, importa reproduzir o registo, i.e. reproduzir o estilo e tom do TP, tornando-se o tradutor o mais invisível possível (Cross 23). Nas palavras deste autor, “for patent translators, this usually means recreating the formal, legalistic, and somewhat archaic language favored by patent attorneys” (Cross 23). A tradução da Patente 1 apresenta uma grande ocorrência de frases passivas e construções nominalizadas, tal como o TP. Trata-se de uma convenção do género textual e, como tal, deverá ser mantida na tradução. Também o tom formal deve ser mantido, bem como a terminologia específica do domínio da técnica em que se insere a invenção. Outros aspectos estilísticos da Patente 1 foram já mencionados no ponto 3.4.3.2., e não serão aqui retomados. No entanto, não deixaremos de reforçar a ideia de esses aspectos terem sido transferidos para o TC por se encontrarem já no TP. Todos eles constituem traços convencionais do género e, por isso, é indispensável que figurem na patente traduzida. A título de exemplo, apontamos um caso de nomenclatura em português: a norma de redacção de nomes de espécies. Quando nomeamos uma espécie, fazemo-lo recorrendo à nomenclatura binominal: utilizamos uma forma latina ou latinizada; o termo não é antecedido de determinante; a designação do género, que corresponde à primeira palavra, é feita por um nome com inicial maiúscula; o epíteto específico, que designa uma espécie dentro do género, é escrito com inicial minúscula; o termo completo deve aparecer numa forma de letra diferente do restante texto, por exemplo em itálico (ex: “Esta invenção refere-se a vacinas contra *Neisseria meningitidis*” (lx)).²⁸ Outro aspecto relevante do ponto de vista do estilo é a tradução de UTR. Em patentes, é prática comum utilizarem-se abreviaturas convencionalizadas, em forma de siglas ou acrónimos. Relativamente a estas encontramos, por exemplo, abreviaturas correspondentes a nomes de compostos químicos, abundantes na Patente 1. Na nossa opinião, a utilização destas terá duas funções: facilitar a apreensão de conceitos designados por termos muitas vezes extensos e complexos, uma vez que se trata de abreviaturas cunhadas e imediatamente reconhecidas pelos especialistas da área, e tornar a redacção e a leitura

²⁶ O equivalente em português deste termo será “mistura de monofosforil lípido A 3-des-O-acilado”.

²⁷ Os equivalentes destes termos serão, respectivamente, “dose dupla do serogrupo A” (lxv) e “tampão fosfato salino estéril e livre de pirogénios” (lxvi).

²⁸ Em inglês a norma de designação é a mesma excepto no que diz respeito à utilização de uma forma de letra diferente do resto do texto (ex: This invention concerns vaccines against *Neisseria meningitidis* (xxvii)).

do texto mais rápidas e fluidas, numa perspectiva de economia de tempo e de espaço. Já do ponto de vista da tradução, o emprego de siglas e acrónimos levanta questões importantes: em primeiro lugar, deve o tradutor traduzi-las, ou não? Na nossa tradução optámos por não o fazer na grande parte dos casos, por as formas na língua de partida, o inglês, serem amplamente reconhecidas pelo público-alvo e a sua manutenção não levantar, por isso, problemas, nem do foro jurídico nem ao nível da interpretação das mesmas. Antes pelo contrário, não traduzi-las contribui para a clareza do texto devido à uniformização da terminologia entre as duas línguas.²⁹ No entanto, caso existam equivalentes estandardizados na língua de chegada, as siglas e acrónimos poderão ser traduzidos.³⁰ Acima de tudo, o tradutor deve ter em mente a coerência terminológica dentro do seu próprio texto.³¹ Paralelamente, impõe-se a questão: se a abreviatura for utilizada juntamente com a sua extensão, não deverão ambas ser traduzidas de modo a não haver discrepâncias formais entre elas? Essa é uma interrogação igualmente expressa por Santos-Gomes (2005) e em relação à qual a autora manifesta a sua opção pela “manutenção da abreviatura original” (92), mesmo enveredando pela tradução da extensão. Foi este o procedimento que adoptámos na maioria das situações, atitude justificada pela franca uniformização do uso das abreviaturas em inglês em textos redigidos em português destinados a um público especializado.^{xxii} A estas preocupações gostaríamos de acrescentar uma outra: quando um conceito é expresso por uma junção de termos não abreviados e um abreviado (ex: ADP-ribosylating toxins (xlv)), como proceder? Deverá o tradutor traduzir todos os termos? Neste caso mantivemos a sigla na língua de partida pelos motivos expressos anteriormente (ex: toxinas de ADP-ribosilação (lxx)).³² Por último, verificamos que em alguns casos o tradutor poderá adicionar a extensão de uma abreviatura quando esta não se encontra presente no TP, de modo a esclarecer o público-leitor da tradução.³³

Relativamente ao terceiro ponto mencionado por Cross, respeito pelas quebras de frase e quebras de linha, consideramos que não há muito a acrescentar, a não ser que este é o ponto que menos problemas levanta ao tradutor.

O ponto seguinte, por sua vez, reveste-se de extrema importância. A consistência na utilização do vocabulário e fraseologia é um dos aspectos que mais influencia a qualidade de um

²⁹ Santos-Gomes (2005) expressa opinião semelhante no seu artigo “A Língua Portuguesa e os Termos Técnicos e Conceitos Próprios das Ciências Biológicas”: “a utilização da mesma abreviatura transversalmente a diversas línguas automatiza o processo cognitivo de reconhecimento do termo e do seu significado, aumentando a eficácia ao nível da composição e da compreensão da expressão oral e escrita” (92).

³⁰ No nosso texto traduzimos, por exemplo, “avDP” (liv) por “GPmédio” (lxxix).

³¹ Ao acentuarmos a coerência terminológica estamos a realçar a importância da utilização consistente da mesma sigla ou acrónimo. Um texto, principalmente uma patente, não deverá apresentar siglas ou acrónimos alternadamente na língua de partida e na língua de chegada, mesmo quando ambos são aceitáveis (ex: ADN e DNA).

³² A sigla ADP corresponde à extensão *adenosine diphosphate*, sendo o seu equivalente em português *adenosina difosfato*. No entanto, nos textos em língua portuguesa é utilizada a sigla original, tanto isoladamente como em termos compostos, como aquele utilizado a título de exemplo (ADP-ribosilação).

³³ Na Patente 1, quando a sigla “MW” (xlii) é utilizada pela primeira vez, encontra-se traduzida pelo seu equivalente em português, “p.m.”, e acompanhada pela extensão da mesma, “pesos moleculares” (lxvii).

texto de patente e, consequentemente, da sua tradução.³⁴ Tendo já sido abordada no ponto 3.4.3.3., reiteramos aqui a necessidade de assegurar a consistência terminológica que Cross (“Literal Translation of Patents”) analogicamente considera “the glue that binds the various parts of the definition [of the invention] together” (23). Quando o tradutor opta por um termo equivalente, deve utilizá-lo sempre que se referir ao conceito expresso pelo mesmo, inclusivamente em situações em que mais do que um equivalente pode ser utilizado. Exemplo desta situação é a tradução de “polysaccharides” (xxxvii). No nosso TC optámos pelo equivalente “polissacarídeos” (lx), em detrimento de “polissacáridos” e, como tal, foi esse equivalente que usámos em todo o texto. Já noutros casos, um termo pode ser utilizado no TP com significados diferentes em cotextos e contextos diferentes. No nosso TP, o nome “carrier” expressa conceitos diferentes e, como tal, foi utilizado mais do que um equivalente para a sua tradução.³⁵ Ainda no que diz respeito à terminologia, uma das dificuldades que surgiu mais recorrentemente durante o processo de tradução da Patente 1 foi a procura de equivalentes para as designações de compostos. Sempre que surgia um termo como “N-acetyl-muramyl-L-threonyl-D-isoglutamine”(xlvi) , optávamos por decompô-lo em elementos mais “maneáveis” (ex: “acetyl”, “muramyl”, “threonyl” e “isoglutamine”) para, de seguida, voltar a compô-lo (N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (lxxii)). Outra estratégia de tradução consistiu na utilização da sigla correspondente ao composto, sempre que facultada no TP, para procurar o equivalente na língua de chegada, já que, como dissemos a propósito da tradução das abreviaturas, os textos técnicos e científicos em língua portuguesa utilizam recorrentemente as siglas inglesas.

Faremos aqui uma referência necessária ao recurso a CAT-tools no sentido de assegurar a coerência terminológica de um texto. Ao utilizarmos um software com memória de tradução, podemos rápida e facilmente recorrer à função “concordância” para verificar qual o equivalente utilizado para determinado termo, sendo que essa consulta nos permite aceder igualmente ao cotexto em que o termo e seu equivalente aparecem. Este é um aspecto de particular relevância, já que possibilita ao tradutor a escolha do equivalente correcto tendo em conta o cotexto e o contexto em que surge, para além de facilitar a uniformização terminológica do texto. Por estas razões, consideramos a “concordância” uma mais-valia para qualquer tradutor de textos técnicos.

Ainda sobre a questão do vocabulário, por vezes o tradutor depara-se no TP com termos que ainda não têm um equivalente cunhado e reconhecido pela generalidade dos especialistas da área a quem se destina o TC. Nesses casos, para evitar a criação de ambiguidades ou confusões de sentido, deve utilizar o termo na língua de partida, se esse for facilmente reconhecido pelo

³⁴ Acerca da fraseologia remetemos para o ponto 3.4.3.2. e para o Glossário de Terminologia e Fraseologia da Patente 1 em anexo.

³⁵ Na página lxi da Patente 1, por exemplo, “carrier” foi traduzido por “proteína transportadora” e “componente transportador”.

público-alvo do TC. No caso da Patente 1, como a língua de partida é o inglês, a língua geralmente utilizada em publicações científicas e técnicas internacionais e falada entre especialistas com línguas maternas diferenciadas, a manutenção de termos como “linker” (lxxv, lxxvii, lxxviii) não deverá gerar dificuldades de compreensão por parte dos leitores. Outra alternativa, que utilizamos com menor frequência, consiste na tradução do termo na língua de partida por um lexema na língua de chegada que evoque o mesmo conceito, acrescentando o termo na língua de partida e, eventualmente, uma breve explicação do mesmo. Esta estratégia foi utilizada, por exemplo, na tradução do termo “free-solution” (xliii), que no TC ficou “solução livre, *free solution*, i.e. sem matriz” (lxvii). As explicações, definições e paráfrases são úteis ao leitor quando o conceito mencionado não é do seu conhecimento. Sendo a ciência e a técnica duas áreas em constante desenvolvimento, também o conhecimento e terminologia associados às mesmas se encontram em permanente evolução. Por isso, e ainda que pontualmente, o tradutor de patentes pode ver-se compelido a inserir elementos metacomunicativos da sua autoria. Na Patente 1 estes foram utilizados para explicar os conceitos a que se referiam os termos “ELISA OAc⁺”, “ELISA OAc⁻” e “*high avidity* Elisa” (lxxix).

No que toca à penúltima norma mencionada por Cross (“Literal Translation of Patents”) no sentido de produzir uma tradução literal, ela é tida pelo autor como “the hard part” (23) de todo o processo. Na sua opinião, manter uma correspondência unívoca entre todos os elementos do TP e todos os elementos do TC sem produzir um texto afectado, mecânico, desarticulado e sem naturalidade (24) é uma verdadeira habilidade, cujo segredo reside na articulação das peças, i.e. elementos, de modo a criar um efeito natural. Para consegui-lo, o tradutor pode recorrer a duas técnicas: conservação de lexemas (*conservation of lexemes*) e formulação equivalente (*equivalent phrasing*). A primeira consiste em reproduzir fielmente cada um dos lexemas^{xxiii} do TP, não adicionando nenhum outro, e podendo alterar as palavras funcionais.^{xxiv} Não quer isto dizer, no entanto, que o lugar ocupado pelos lexemas na frase tenha necessariamente de ser mantido no TC, já que as estruturas gramaticais da língua de partida e da língua de chegada podem ser mais ou menos próximas. Um exemplo de conservação de lexemas que encontramos na Patente 1 e se verifica frequentemente entre inglês e português é a tradução de termos que na língua de partida não são precedidos de determinante e na língua de chegada são, nomeadamente em início de frase (ex: “conjugation” (xxxix), “a conjugação” (lxiii)). De forma geral, esta estratégia pode ser utilizada em todas as patentes, uma vez que estas fazem pouco uso de linguagem idiomática e, portanto, os lexemas são utilizados denotativamente. Nos casos em que os termos ou fraseologia não podem ser traduzidos por lexemas equivalentes, o tradutor deve recorrer à formulação equivalente. Esta consiste no uso de termos, ou fraseologia, que contêm lexemas diferentes daqueles da língua de partida, mas que são funcionalmente equivalentes, ou seja, exercem a

mesma função. Pode ser utilizada quando a equivalência se encontra estabelecida, por exemplo, num dicionário, ou quando a conservação dos lexemas geraria algum tipo de confusão, ou um estilo demasiado artificial. No entanto, o autor alerta-nos para o facto de, na tradução de patentes, esta estratégia dever constituir uma excepção. Na patente em análise, a expressão “was not concerned with” em “Reference 16 was not concerned with avoidance of carrier suppression” (xxxviii) foi traduzida por “não tinha como objectivo” (lxii), uma expressão que não mantém os lexemas equivalentes à primeira, mas que exerce função idêntica. O mesmo aconteceu com a expressão “is written as”, em “The saccharide structure is written as $\rightarrow 9\text{-NeupNAc7/8OAc-(}\alpha 2\rightarrow$ ” (xl), que foi traduzida por “é representada da seguinte forma” (lxiii). Trata-se de casos de formulação equivalente.

Uma última norma incita o tradutor a providenciar anotação adequada quando apropriado.^{xxv} Quer isto dizer que podem ocorrer casos em que o tradutor necessita de adicionar algum lexema para explicitar informação que se encontra implícita no TP.³⁶ Noutras situações, mais complicadas, ele pode deparar-se com erros (tipográficos, de edição, inconsistências, etc.) no TP. Que atitude tomar então? Em primeiro lugar, reiteramos o carácter jurídico do género textual em análise para lembrar que qualquer erro, imprecisão, ambiguidade ou falta de coerência do mesmo poderá ser motivo de litígio. Por isto, e tendo em conta que o TP já poderá ter sido registado noutro país, o tradutor não pode decidir livremente corrigir qualquer um desses aspectos.^{xxvi} Por outro lado, se não o fizer, estará voluntária e conscientemente a colocar em causa o seu trabalho, já que os erros podem ser considerados descuido ou falta de competência, ou o trabalho do inventor, caso outra parte utilize os mesmos para argumentar contra a novidade da invenção ou coerência do documento, por exemplo, defendendo que as Reivindicações não são fundamentadas pela Descrição.³⁷ Perante este conflito, o tradutor deverá tentar salvaguardar o seu trabalho e, ao mesmo tempo, ir ao encontro dos interesses do cliente. Na opinião de Cross (“Literal Translation of Patents”), poderá fazê-lo traduzindo o(s) termo(s) com erro e inserindo a nota [*sic*] imediatamente a seguir ao(s) mesmo(s). Já Zerling (2010) apresenta outra solução, que consiste na entrega ao cliente de uma lista de problemas encontrados no TP.

³⁶ A título de exemplo apresentamos a tradução de “mixtures of conjugates” (xxxvii) por “vacinas conjugadas compostas por misturas” (lx). No entanto, e contrariamente ao defendido por Cross (“Literal Translation of Patents”), não colocámos os lexemas adicionados entre parênteses rectos, uma vez que isso transmitiria a ideia de que a informação por eles expressa é adicionada ao TC, em vez de simplesmente explicitada, como é o caso.

³⁷ Partimos aqui do princípio de que o tradutor realiza uma tradução para um cliente que representa os interesses do inventor. No entanto, também pode dar-se o caso de a tradução ser pedida por um cliente cujo objectivo seja averiguar a novidade da invenção ou coerência do documento. Nestes casos, será do interesse do cliente que eventuais erros sejam traduzidos para o TC.

3.4.5. Conclusão

Nestas páginas dedicadas ao estudo da tradução de patentes esboçámos a caracterização deste género textual e debruçámo-nos sobre as implicações que o mesmo coloca ao nível da tradução, tanto do ponto de vista da macroestrutura e da terminologia como do estilo. Tal como Cross, em “Literal Translation of Patents”, propusemos uma tradução literal do texto de patente e detivemo-nos com maior pormenor sobre as estratégias utilizadas para consegui-la e as dificuldades que envolve.

Outros tópicos relacionados com o tema não puderam ser desenvolvidos no presente relatório devido a restrições de espaço. No entanto, apontamos aqui alguns dos que consideramos relevantes e que deveriam constar num estudo mais alargado e aprofundado: necessidade de localização, importância da uniformização terminológica, redacção de medidas e outras formas convencionalizadas e a utilidade das CAT-tools no trabalho do tradutor.

Ainda relativamente ao estudo deste género, consideramos igualmente importante abordar uma questão actual e de grande interesse para as empresas de tradução e tradutores de patentes, a saber, as possíveis implicações da assinatura, por parte do nosso país, do acordo comumente denominado Tratado de Londres. Este acordo visa a não obrigatoriedade de tradução das patentes para a língua oficial do país em que o inventor requer o seu registo, no caso de estas já terem sido registadas no European Patent Office numa das línguas oficiais do mesmo (inglês, francês ou alemão). Tendo o intuito de reduzir os custos de tradução dos registos de patentes europeias, a ratificação deste acordo poderá trazer grandes mudanças para o mercado da tradução de patentes em Portugal, um dos países onde actualmente todas as patentes registadas têm de ser redigidas em português, o que inevitavelmente implica a tradução das patentes europeias escritas noutra língua para esta.

4. Conclusão

Após a reflexão e exercício teórico-prático que expusemos neste relatório, fruto do trabalho desenvolvido durante o nosso estágio, chegou o momento de tecermos algumas considerações finais sobre os mesmos.

Partindo de uma perspectiva funcionalista, que coloca a função do TC no centro de toda a tradução, e sem nunca perder de vista outros factores implicados no contexto em que o TC se insere, como as expectativas do público-alvo, pretendemos demonstrar como a função e o género textual podem direccionar a abordagem do tradutor face ao TP, condicionando as estratégias a utilizar e as suas tomadas de decisão. Neste contexto, elegemos o texto técnico como objecto de estudo, uma vez que o contacto com o mesmo propiciou consideráveis dificuldades e reflexões durante os primeiros meses de trabalho na empresa de tradução. Para além da uniformidade

inerente aos textos considerados técnicos, realçamos a sua diversidade, atestada em diferentes funções, tipos e géneros textuais.

Centrámo-nos mais pormenorizadamente em dois géneros: manual de instruções e patente. O primeiro, paradigma do texto instrutivo (v. Montalt i Resurrecció (2005), Reiss e Vermeer (1996)), permitiu-nos demonstrar como a focalização na função se encontra intrinsecamente ligada às expectativas dos leitores, perspectiva que culmina na adopção do conceito de “usability” (Byrne 2006) como critério principal de definição da qualidade do mesmo. Ao mesmo tempo, este género permitiu-nos reflectir sobre a relação que se pode estabelecer entre tradutor e cliente, no sentido de o primeiro corresponder às exigências do segundo, reflexão essa que resultou directamente da nossa experiência.

Relativamente ao nosso estudo de caso, a tradução de patentes, podemos dizer que constituiu o foco principal do nosso trabalho, devido às razões apontadas no ponto 3.4.1. e, sobretudo, devido à necessidade que sentimos de estudar este género antes de proceder à sua tradução, tendo então constatado a falta de recursos que existe nesse sentido. Sem ambicionar fazer um estudo exaustivo do tema, o que seria manifestamente impossível no âmbito deste relatório, a nossa investigação visou, acima de tudo, demonstrar a utilidade e necessidade de um estudo mais alargado sobre o género textual da patente e a sua tradução, ao qual pretendemos dedicar-nos num futuro próximo. A escassez de bibliografia dedicada ao mesmo, e a constatação de que a tradução de patentes abarca uma fatia do mercado da tradução em permanente crescimento, impele-nos a debruçar-nos mais demoradamente sobre um género textual que apresenta múltiplas especificidades em relação a outros géneros de texto técnico, de entre as quais destacamos o seu carácter legal que, em última instância, direcciona todo o trabalho do tradutor tendo em vista a função do texto.

Acima de tudo, este percurso com a duração de um semestre lectivo apontou-nos alguns desafios com os quais o tradutor irá sempre deparar-se, ainda que a experiência e a actualização permanente das práticas e conhecimentos intrínsecos à sua profissão venham a colmatar algumas das falhas iniciais. Assim, consideramos este trabalho (estágio e redacção de relatório) o primeiro passo de muitos que esperamos dar neste percurso de aprendizagem contínua que é a carreira de tradutor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bell, Roger T. *Translation and Translating: theory and practice*. London and New York: Longman, 1995 (1ªed., 1991).
- Bernardo, Ana Maria Garcia. *A Tradutologia Contemporânea. Tendências e Perspectivas no Espaço de Língua Alemã*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian/Fundação para a Ciência e a Tecnologia, 2009.
- Byrne, Jody. *Technical Translation: Usability Strategies for Translating Technical Documentation*. Dordrecht: Springer, 2006.
- Cross, Martin. "Literal Translation of Patents". *Patent Translations Inc.* n.p., n.d. Web. 30 Jan. 2010
<<http://www.patenttranslations.com/Publications/ATAPatentTranslatorsHandbook-Martin%20Cross.pdf>>
- . "Managing Patent Translation Risks." *Intellectual Property Today*. n.p., Out. 2008. Web. 23 Jan. 2010 <<http://www.iptoday.com/articles/2008-10-cross.asp>>
- Maillot, Jean. *A Tradução Científica e Técnica*. Tradução de Paulo Ronai. São Paulo e Brasília: McGraw-Hill e Universidade de Brasília, 1975.
- Montalt i Resurrecció, Vicente. *Manual de traducció científicotècnica*. Vic: Eumo Editorial/Universitat Autònoma de Barcelona/Universitat Jaume I/Universitat Pompeu Fabra/Universitat de Vic, 2005.
- Nord, Christiane. *Translating as a Purposeful Activity: Functionalist Approaches Explained*. Manchester, UK & Northampton MA: St Jerome Publishing, 2001 (1ªed., 1997).
- Pinchuck, Isadore. *Scientific and Technical Translation*. London: André Deutsch Limited, 1977.

- Reiss, Katharina e Hans J. Vermeer. *Fundamentos Para Una Teoría Funcional de la Traducción*. Tradução de Sandra Garcia Reina e Celia Martin de Leon. Madrid: Ediciones Akal, 1996.
- Rodrigues, Adriano Duarte. "Cotexto". *E-Dicionário de Termos Literários*. Ed. Carlos Ceia: n.d. Web. 7 Mar. 2010 <<http://www.fcsh.unl.pt/edtl>>
- Roque Dias, João. "Translating Technical Manuals". *Translating Today magazine - the online journal for translators*. n.d. Web. 21 Fev. 2010. <http://www.translatingtoday.co.uk/index.php?option=com_content&task=view&id=45&Itemid=31>
- Sager, Juan C. *A Practical Course in Terminology Processing*. Amsterdam/Philadelphia: John Benjamins Publishing Company, 1990.
- Samuelsson-Brown, Geoffrey. *A Practical Guide for Translators*. Clevedon, Buffalo and Toronto: Multilingual Matters Ltd, 2004.
- Santos-Gomes, Gabriela M. "A Língua Portuguesa e os Termos Técnicos e Conceitos Próprios das Ciências Biológicas". *Confluências* (2005): 90-92. Web. 23 Jan. 2010. <<http://www.confluencias.net/n3/santos-gomes.pdf>>
- Serrano, M.^a Blanca, Natividad San Salvador e Josefa Sánchez. "Aspectos Textuales de la Patente." *Translation Journal* (2008): n. pag. Web. 23 Jan. 2010. <<http://www accurapid.com/Journal/44patents.htm>>
- Zerling, Kriemhild. "Translating a Patent: Translator's Templates." *Translation Journal* (2009): n. pag. Web. 23 Jan. 2010. <<http://accurapid.com/journal/50patents.htm>>
- . Kriemhild. "Translating a Patent: Translator's Templates." *Translation Journal* (2010): n. pag. Web. 23 Jan. 2010. <<http://accurapid.com/journal/51patents.htm>>
- "Normas de Elaboração de Texto de Patente". *TecMinho*. GAPI-TecMinho., n.d. Web. 1 Mar. 2010 <http://www.tecminho.uminho.pt/UserFiles/File/Normaselaboracaopatente_site.pdf>

ANEXO A

Citações

- i. “«Functionalist» means focusing on the function or functions of texts and translations. Functionalism is a broad term for various theories that approach translation in this way, although what we will call *Skopostheorie* has played a major role in the development of this trend” (Nord 1)
- ii. “el modo de la acción está subordinado a su escopo; el “para qué” de una acción determina si se actúa, qué se hace y como se hace. La traslación es una clase particular de acción interactiva, por lo que también para ella es válido lo dicho anteriormente: Es más importante que un *translatum* (una traslación) alcance un objetivo dado, que el hecho de que se realice de un modo determinado” (Reiss e Vermeer 84)
- iii. “Each text is produced for a given purpose and should serve this purpose. The *Skopos* rule thus reads as follows: translate/interpret/speak/write in a way that enables your text/translation to function in the situation in which it is used and with the people who want to use it and precisely in the way they want it to function” (Nord 29)
- iv. “As certain kinds of texts are used repeatedly in certain situations with more or less the same function or functions, these texts acquire conventional forms that are sometimes even raised to the status of social norms. Genre conventions and norms thus play an important role in both text production (because authors have to comply with the conventions if they want to carry out their communicative intentions) and text reception (because receivers must infer the author’s intention from the conventional form of the text)” (Nord 53)
- v. “Call your client and find out if the lettering on the buttons and dials and the text in the displays are going to be translated as well. Usually, they’re not! For economy reasons, they claim. So, if you translate “LOWER” or “LEFT” into your language, the poor operator will be looking for a button that doesn’t exist. He/She is there to operate the machine. Not to do any translation” (Roque Dias “Translating Technical Manuals”)
- vi. “Many people treat translations not as translations but as original target language texts. This is unless, of course, there is some quality issue within the text which identifies it as a translation in which case the user will probably lose much, if not all, trust in the text” (Byrne 15)
- vii. Exemplo: “Entre no menu.
Seleccione "Settings" e confirme.
Seleccione "Set Handset" e confirme.
Seleccione "Languages" e confirme.
Seleccione um idioma e confirme.” (xxiv, itálico nosso)
- viii. “Uma descrição insuficiente não pode ser remediada posteriormente pela adição de novos exemplos ou características. Uma descrição demasiado vaga acarreta o risco de a patente ser recusada ou anulada posteriormente pelos tribunais” (NETP 6)
- ix. “A invenção tem como objectivo fornecer vacinas adicionais que incluem sacarídeos capsulares conjugados derivados de vários serogrupos meningocócicos, mas que evitam o risco de supressão epitépica induzida pela proteína transportadora” (lxi)

- x. Exemplo: “O termo “compreendendo” engloba “incluindo” e “consistindo”, p. ex. uma composição “compreendendo” X pode consistir exclusivamente em X ou pode incluir algo adicional, p. ex. X + Y” (lxxviii)

- xi. “As reivindicações têm de ter fundamento na descrição. Não são possíveis modificações mas reivindicações, posteriores à entrada da patente, que alarguem o âmbito das mesmas, salvo se tiverem substrato na descrição. O examinador pode rejeitar ou mandar restringir uma reivindicação, por considerar que não tem fundamento na descrição. Uma vez entregue a descrição, não pode o seu âmbito ser alargado. Daí, a necessidade de se redigir uma descrição que sirva de fundamento a todas as características técnicas das reivindicações” (NETP 6)

- xii. “Um preâmbulo mencionando o objecto do invento e as características técnicas necessárias à definição dos elementos reivindicados, mas que, combinadas entre si, fazem parte do estado da técnica” (NETP 4)

- xiii. “Uma parte caracterizante, precedida da expressão “caracterizado por”, expondo as características técnicas que, em ligação com as características indicadas na al. a) [preâmbulo], definem a extensão da protecção requerida” (NETP 4)

- xiv. “The written document is not an end in itself, as a poem or novel is, but merely a means. The author’s intention is to communicate certain facts or theories to his readers. There is, however, a type of technical text in which different motives are at play. Patent literature, for example, requires the author to communicate as much information as is required by the patent legislation, but no more, and to conceal as much information as possible. This gives rise to a special style, and this style is additionally affected by the need to comply with certain statutory and legal requirements” (Pinchuck 150)

- xv. “«Technical language» refers in this chapter to a variety of the general language that has certain definable and distinct features of vocabulary and, to a lesser extent, of grammar. It can further be classified into a number of sub-varieties, according to subject fields, and into three main groups: scientific language; workshop language; and consumer or sales language.... It is a specialized and restricted aspect of language” (Pinchuck 161)

- xvi. “O *resultado da administração de uma composição da invenção* consistirá, preferencialmente, para cada serogrupo administrado, na *produção no paciente de uma resposta de anticorpos bactericidas séricos (SBA)*, observando-se um aumento do título de SBA de pelo menos 4 vezes” (lxxiv, *italico* nosso)

- “Uma forma de avaliar a eficácia do tratamento terapêutico envolve a *monitorização da infecção meningocócica* após a *administração da composição da invenção*” (lxxvii, *italico* nosso)

- xvii. “... the passive is preferred. This is in keeping with the tendency to formulate the sentence in terms of theme and related event, rather than in terms of agent and action” (Pinchuck 172)

- xviii. “A noção de *cotexto* foi proposta por Bar Hillel para dar conta da intervenção das unidades verbais que fixam a significação das outras formas linguísticas presentes num mesmo texto. O cotexto é portanto um dos principais processos de solução das eventuais ambiguidades ou da heterogeneidade de sentido dos enunciados. Distingue-se da noção de contexto, utilizada para designar as instâncias enunciativas e os elementos extra-linguísticos relevantes para a compreensão de um texto ou de um discurso (cfr. Jehoshua Bar-Hillel, *Aspects of Language*, Jerusalem, The Magnes Press, Hebrew Univ. and Amsterdam, North-Holland, 1970)” (Rodrigues 2005)

- xix. “A literal translation in this context should not be confused with a **formal equivalence** translation, in which the translator reproduces both the words and the grammatical structures from the source text with as little modification as possible so as to recreate the form of the original (...) formal equivalence often produces a misleading target text” (Cross 22)
- xx. “Functional equivalence means translating the meaning rather than the words, and it is fine for many types of translation, but in patent translation, it leaves us open to unintended consequences of the sort that result from translating «rectangular» as «square»” (Cross 22)
- xxi. “The basic rules for literal translation of patents are as follows:
- Reproduce the meaning.
 - Reproduce the register.
 - Respect sentence breaks and carriage returns.
 - Be consistent in the use of vocabulary and phrasing.
 - Maintain a one-to-one correspondence between source and target.
 - Provide appropriate annotation.” (Cross 22)
- xxii. “Exemplos: “tetrafluoroborato de 1-ciano-4-(dimetilamino)-piridínio (“CDAP”)” (lxv)
“adjuvante completo de Freund (CFA)” (lxix)
- xxiii. “Lexemes are the basic units in “content words” and have independent meaning. Though our definition is somewhat different from that used by pure linguists, for our purposes, lexemes include nouns, verbs, adjectives, adverbs, and numerals” (Cross 24)
- xxiv. “Function words constitute the grammatical scaffolding on which lexemes are mounted. Function words include articles, pronouns, prepositions, postpositions, conjunctions, auxiliary verbs, interjections, particles, and expletives” (Cross 24)
- xxv. “Annotation may or may not be suitable depending on how the translation will be used. In cases in which annotation is not suitable, you may want to provide two versions of the translation: one with annotation for your client’s reference and one without annotation, which your client can submit to the patent office or court” (Cross 27)
- xxvi. “The law forbids the correction of errors as part of the translation process” (Cross 27)

ANEXO B

Manual de Instruções_TP

Getting started

1 Getting started

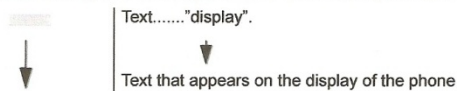
Thank you for purchasing this TOPCOM product.

This product has been designed and assembled with utmost care for you and the environment. Because we at TOPCOM like to think of the future of our planet and our children, we aim to do our best to help saving the environment. This is why we decided to reduce the number of pages of our user guides and product manuals. If you keep in mind that it takes up to 24 trees to produce 1 ton of paper, publishing product manuals in 21 languages costs our planet a lot of trees. In this short manual provided with your TOPCOM device you can find a brief explanation of how to install and use your TOPCOM device.

If you would still like to discover all the features of your new TOPCOM device, please visit our website (www.topcom.net) where you can download the complete user manual in your language. By doing this TOPCOM hopes to do its share to make our planet a better place, but we can only succeed with your help!

1.1 How to use this user guide

In this user guide, following method is used to clarify the instructions:



Key to press. This key can be a soft key. When the soft key is a symbol, it is shown in the left column. When the soft key is text, the left or right soft key is shown in the left column and the text is shown in the right column between quotation marks.

1.2 Installing the base

For installation, do the following:

- 1 Plug one end of the adaptor into the outlet and the other end into the adaptor jack on the bottom of the base.
- 2 Connect one end of the telephone cord with the wall phone jack and the other end to the bottom of the base.
- 3 Put the telephone- and AC power line cord in the base guides as shown on picture 2A.

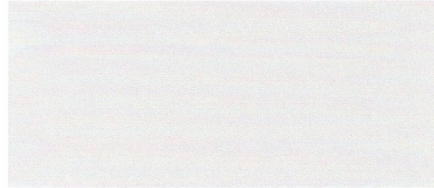


- 2A Back view of base -

- A. Telephone wall outlet
- B. Power cable
- C. Telephone cord

1.3 Installing the handset

- 1 Open the battery compartment as shown on picture 2B.
- 2 Insert the batteries respecting the polarity (+ and -).
- 3 Close the battery compartment.
- 4 Leave the handset on the base unit for 20 hours.



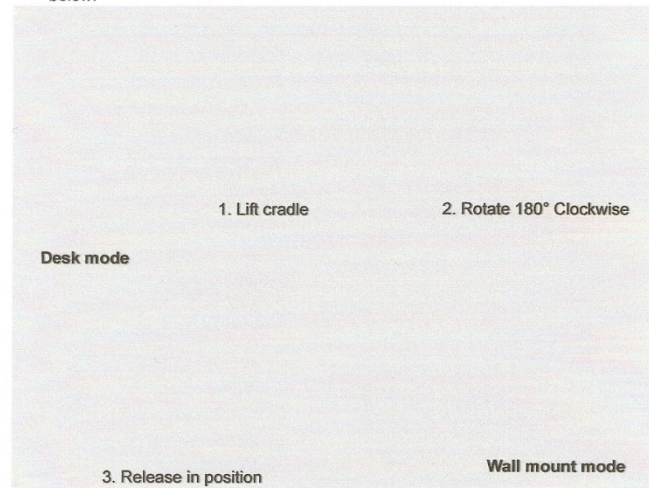
- 2B Back view of handset -
A. Cover
B. Rechargeable batteries



Before you use the telephone for the first time, you must first make sure the battery is charged for 20 hours. If you do not do this, the telephone will not work optimally.

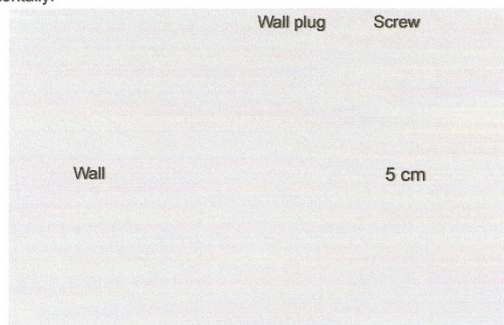
1.4 Wall mounting

You can hang the base against the wall by turning the cradle inside the base as shown below:



Getting started

Use the template at the back side of the manual to drill the holes in the wall 5 cm apart horizontally.



- 2D Wall mounting -

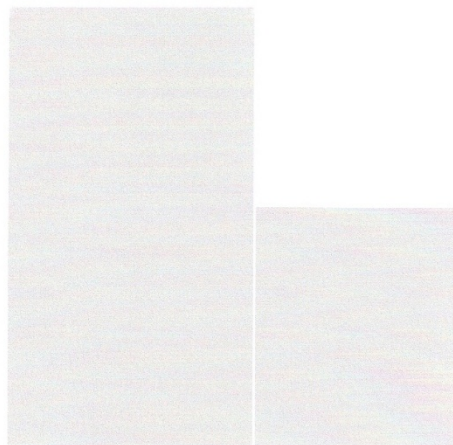
1.5 Keys/Led

Handset

- 1.Display
- 2.Right soft menu key
- 3.Up / Redial / Pause key
- 4.On-hook / ON-OFF key
- 5.Alphanumeric keys
- 6.Keypad lock
- 7.INT key
- 8.Flash key
- 9.Down / Phonebook key
- 10.Off-hook / Handsfree key
- 11.Left soft menu key

Base

- 12.Paging key



- 2E Handset -

- 2F Base -

1.6 Symbols




	Keypad lock		Handset within base range (Flashes if you are out of range)
	Alarm set		Handsfree
	Handset ringer volume is off		Battery full
	You have SMS messages		Battery medium
	You have missed calls		Battery low
	You have new voice mail		Battery is almost discharged

1.7 Display keys



Display-keys (softkeys) are located directly under the display. The function of these 2 keys changes depending on the operation mode. The actual function is displayed as icon or text directly above the 2 display keys.

1.8 Navigating the menu

The Orbit has a menu system which is easy to use. Each menu leads to a list of options.



-  When the handset is switched on and in standby, press the left soft menu key (Key 11 - Picture 2E) "Menu" to open the main menu.
-  Scroll to the desired menu option.
-  Press the soft menu key to view further options or to confirm the setting displayed.

To exit or to go back one level in the menu




-  To go to the previous level in the menu, press the soft menu key "Back".
-  To cancel and return to standby at any time, press the on-hook key.

2 Using the telephone


2.1 Switching the handset ON/OFF

-  Press and hold the On-Off key to switch the handset off.
-  Press the On-Off key or place the handset in the base to switch the handset back on.

2.2 Changing the menu language

-  Enter the menu.
-  Select "Settings" and confirm.
-  Select "Set Handset" and confirm.

Using the telephone

- 
- 4 Select "Language" and confirm.
 - 5 Select a language and confirm.
- The screen displays "Saved".
- 6 Press the on-hook key to return to standby.

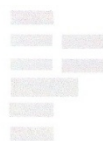


The  or  arrows indicate that further options are available in the menu.

2.3 Setting the date and time




- The date and time is kept inside the base and send to all handsets, so you only have to set the date/time ones when using more than one handset.
- The date/time can be set by the Caller ID (Clip) information, or manually as mentioned below.

- 
- 1 Enter the menu.
 - 2 Select "Clock & Alarm" and confirm.
 - 3 Select "Date & Time" and confirm.
 - 4 Enter day, month, year, time and minutes and select "Save" to confirm.
 - 5 Press "Back" to go to the previous menu.

2.4 Setting the time format




The time format can be set differently for each handset.

- 
- 1 Enter the menu.
 - 2 Select "Clock & Alarm" and confirm.
 - 3 Select "Time Format" and confirm.
 - 4 Select "12 Hour" or "24 Hour" and confirm.
 - 5 Press "Back" to go to the previous menu.


2.5 Making a normal telephone call

Direct dialling

- 
- 1 Press the off-hook key to start the call.
 - 2 Dial the telephone number.
 - 3 Press the on-hook key to hang up or put the handset back on the base.

Pre-dialling

With the pre-dialling feature, you can enter and modify a number before making the call.

- 
- 1 Dial a number of up to 32 digits.

- Press and hold the Pause-key to insert a pause. The screen displays a "P".
- 2** Press the soft menu key "Clear" to correct.
- 3** Press the off-hook key to start the call or select "Options".
- 4** If you selected "Options", scroll and select:
"Save": to store the number into the phonebook;
"Send Message": to send a message.
- 5** Press the on-hook key to hang up or put the handset back on the base.

Redial a number from the dialled call list

You can redial up to 20 of the last numbers called. If you have stored a name in the phonebook to go with the number, the name will be displayed instead.

- 1** Press the redial key.
- 2** Select a number. If the number is in the phonebook, the name will be shown.
- 3** Press the off-hook key to start the call or select "Options".
- 4** If you selected "Options", scroll and select:
"Show Details": To show the details;
"Save Number": to store the number into the phonebook;
"Send Message": to send a message;
"Delete Call": to remove the number from the call list.
- 5** Confirm selection.
- 6** Press the on-hook key to return to standby.

2.6 Receiving a telephone call

When you receive an external call, the screen displays "External Call". To take the call:

- 1** Press the off-hook key.
OR
Lift the handset off its base if you have activated "Auto Talk".
The call duration is displayed after 15 seconds.
- 2** Press the on-hook key to hang up or put the handset back on the base.



You can turn the ring volume off during incoming call by selecting "Silence".

2.7 Handsfree mode

Handsfree lets you talk to your caller without holding the handset. It also enables other people in the room to listen to both sides of your conversation.

- 1** To switch any call to handsfree, press the handsfree key during the call.

2.8 Adjust earpiece/handsfree volume



- 1 Press up or down to select volume 1-8 during a normal or handsfree call.



You cannot set the earpiece/handsfree volume independently.

2.9 Secrecy function (Mute function)

To turn off the microphone so the person on the other side of the line will not hear you.



- 1 During a conversation, press the soft menu key "Secrecy" to deactivate the microphone.

"Secrecy On" appears on the display.



- 2 Select "Off" to activate the microphone again.

2.10 Keypad Lock

To lock the keypad to prevent accidental dialling while carrying the handset around.



- 3 Press and hold the keypad locked key (key 6 - Picture 2E) until "Keypad Locked" and the keypad locked icon appears on the display.



- 4 To unlock, select "Unlock", followed by the keypad locked key #.

2.11 Using the alphanumeric keypad

With your telephone, you can also enter alphanumeric characters. This is useful for entering a name into the phonebook, giving a name to the handset, ...

To select a letter, press the corresponding key as many times as necessary.

For example, to select an 'A', press '2' once. To select a 'B', press '2' twice and so on.

To select 'A' and then 'B' consecutively, press '2' once, wait until the cursor moves on to the next character, then press '2' twice.

When names are entered, the first character is upper case and then the case switches to lower. You can manually change the case as below mentioned.



Press '0' to select a space.



Press the #-key to switch between small letters, capitals or numeric input.



Press the soft menu key "Clear" to correct.

3 Phonebook

Each handset can store up to 250 names and numbers. Names can be up to 12 characters long and numbers up to 24 digits. You can also select different ring tones for each entry.

3.1 To access and search in the phonebook

There are two ways to access the name list of your phonebook:



- 1 Press the right soft menu key "Names" and select "Search".

OR

- 2 Press the Down/Phonebook key.
- 3 Scroll to the name you want or enter the first characters of the name.



If the phonebook is empty "Phonebook Empty" will be shown shortly.

3.2 To add an entry

- 1 Press the right soft menu key "Names".
- 2 Select "Add Entry".
- 3 Use the keypad to enter the name, then select "OK".
- 4 Use the keypad to enter the number, then select "Save".
- 5 Select the desired ring melody and press "Select".
Select "Default melody" if you don't want to have another ring melody for this entry.
- 6 Return to standby.

3.3 To dial an entry

- 1 Press the Down/Phonebook key.
- 2 Select the desired name or use the keypad to enter the first letter of the name.
- 3 Press the off-hook key to start the call.
- 4 Return to standby.

4 Caller Identification



This service only works when you have a Caller ID/Clip subscription. Please contact your telephone company.

When you receive a call from your fixed telephone line, the telephone number of the caller appears on the handset display. You can also see his or her name if it is transmitted by the network. If the name is programmed in the phonebook, the name in the phonebook is displayed!

4.1 Call Waiting



This service only works when you have Caller ID / Call Waiting subscription.

During a call, you hear a beep (knocking tone) when a second call comes in (through the earpiece). The number (or name) will be shown on the display. If no number/name is available the phone will show "Call Waiting".

5 Calls List

Each handset can store 30 calls in the Call List (received and missed) that can be reviewed later.

Personalise the handset

Also the last 20 dialled calls are stored in the Call list. When the memory is full, the new calls automatically replace the oldest calls in the memory.

5.1 New calls Alert



0123456789

Missed calls are indicated by a text "You have xx new missed call(s)" or by an icon on the idle screen.

New unanswered/Missed calls are shown in the list with a blue dot behind the telephone number or callers name.

5.2 To view new missed calls



1 Press the left soft menu key "View". Only the Missed/unanswered calls are shown in the Missed calls list.

OR



2 Press right soft menu key "Back" to view at a later stage.

6 Personalise the handset

6.1 Ringtone and volume

Ringtone

You can choose from 10 different ringer melodies for internal and external calls.



1 Enter the menu.



2 Select "Settings".



3 Select "Set Handset".



4 Select "Ringtone".



5 Select "External Call" for external calls or select "Internal Calls" for internal calls and confirm.



6 Select the desired melody and confirm.



During scrolling the melody is played.



7 Return to standby.

Ringer volume

You can choose from 5 handset ringer volume levels and off.



1 Enter the menu.



2 Select "Settings".



3 Select "Set Handset".



4 Select "Ringer volume".



The current setting is displayed.



5 Press the up key to increase the volume.



6 Press the down key to decrease the volume.



7 Select "Save" to confirm.



8 Return to standby.



When you change the ringing volume to "Off", the idle screen will show the ringer Off icon.

6.2 Receiving Volume

This sets the standard volume level for the handset earpiece.

- 1 Enter the menu.
- 2 Select "Settings".
- 3 Select "Set Handset".
- 4 Select "Receiving volume".
- 5 Select the desired volume (1-8) and confirm.
- 6 Return to standby.

6.3 Using the alarm feature

You can have different alarm setting for each handset registered to your base. The alarm rings only at the handset, not at the base or any other handset. When an alarm is set, the icon will appear on the top of the display.

Set the alarm

- 1 Enter the menu.
- 2 Select "Clock & Alarm".
- 3 Select "Alarm".
- 4 Select "On".
- 5 Select "Once", "On daily", or "Mon to Fri" and confirm.
If you have selected "Once", "On daily" or "Mon to Fri", the display will show:
Enter Time:
00:00
- 6 To deactivate the alarm, select "Off" and confirm.
- 7 Press "Back" to go to the previous menu.



If the alarm is set on daily or Mon-Fri the icon will remain on the screen.

7 Base settings

7.1 Ringtone

You can choose from 5 different ringer melodies.

- 1 Enter the menu.
- 2 Select "Settings".
- 3 Select "Set Base".
- 4 Select "Ringtone".
- 5 Select the desired melody and confirm.
During scrolling a sample is played.

SMS

- 6 Return to standby.

7.2 Ringer Volume

You can choose from 5 handset ringer volume levels.

- 1 Enter the menu.
- 2 Select "Settings".
- 3 Select "Set Base".
- 4 Select "Ringer Volume".
The current setting is displayed.
- 5 Press the up key to increase the volume.
- 6 Press the down key to decrease the volume.
- 7 Press "Select" to confirm.
- 8 Return to standby.

8 SMS



This service only works when you have Caller ID/SMS subscription!

You can send and receive SMS with your telephone. This section tells you how to use the SMS feature.

The phone keeps the messages which are received in the Inbox. You can store a total of 50 SMS messages across all handsets Outboxes, Draft and inbox.

Messages which are ready to be send out to the SMS-server are stored in the Outbox. Messages which are saved are stored in the Draft box.



Before sending and receiving SMS text messages you need to set the telephone number of your Network's SMS Centre for outgoing and incoming messages (see "SMS Service center numbers")

8.1 How to write an SMS

The method is the same as entering a name in the phonebook ("3 Phonebook").

To enter a space press '0' and to change from capital to small character or numeric input, press '#'. The remaining amount of characters per message is shown on the upper right corner of the screen.

8.2 Sending an SMS

- 1 Enter the menu.
- 2 Select "Text Messaging".
- 3 Select "Write Message".
- 4 Start writing the message.
- 5 Select "Options".
To save the message in the Draft folder so you can send it later:
- 6 Select "Save message".
To add an emoticon:


- 7 Select "Insert Emoticon".
- 8 Choose one of the emoticons and select "Insert".
To add one of the template text:
- 9 Select "Use Template".
- 10 Choose one of the template text and select "Insert".
To add a symbol:
- 11 Select "Insert Symbol".
- 12 Choose one of the symbols and select "Insert".
To Send the message:
- 13 Select "Send".
- 14 Enter the telephone number and select "Send".



Instead of entering a number with the numerical keypad, you can select a number out of the phonebook by pressing the left soft key "Search".

8.3 Read and view the list of received messages (Inbox)

Your telephone display indicates if there are new messages received. The icon  will be shown along with "You have X new messages".
When there are new message:

- 1 Press left soft key "Read".
The Inbox list appears on the display. This is a combination of new and read messages. Messages which are new are indicated with a blue dot  icon.
- 2 Scroll through the list and select "Read" to read the message.
- 3 Select "Option".
To delete this message:
- 4 Select "Delete" and confirm with "Yes". To cancel press "No".
To Reply this message:
- 5 Select "Reply".
- 6 Write your message and select "Options". Same as writing a new message you have to possibility to send, Save and to use a template etc ...
- 7 Select "Send".
To forward this message to another number:
- 8 Select "Forward".
- 9 Edit the message if needed and select "Option". Same as writing a new message you have to possibility to send, Save and to use a template etc.
- 10 Select "Send".
To dial this number:
- 11 Select "Use Number" and confirm. The number will be dialled automatically.

SMS

To store this number into the phonebook:

12 Select "Save Number".

13 Enter the name and select "Save".

14 Edit the telephone number if needed and select "Save".

To see the message details:

15 Select "Message Details".

16 The sender's number is displayed. Press "Dial" if you want to call the number.

Read the inbox by the menu:

1 Enter the menu.

2 Select "Text Messaging".

3 Select "Inbox".

8.4 Reading and sending the saved message (Draft folder)

If you save a message to complete or send later it will be stored in the Draft box. You can write a message and send it later by saving it into the Draft box. Only one message can be stored in each user's draft box.

Edit or Send texts in the draft folder:

1 Enter the menu.

2 Select "Text Messaging".

3 Select "Drafts".

4 Select "Edit" to edit your message content.

5 Select "Options".

You have now the same options as reading the inbox.

8.5 Using the outbox

The outbox contains all messages which are ready to send or failed to be send. The outbox can store up to 5 messages. In case more then 5 messages are send, the oldest message successfully send will be removed.

Read the Outbox:

1 Enter the menu.

2 Select "SMS Message".

3 Select "Outbox".

4 Select the message and select "Read".

5 Select "Options".

To forward this message to another number:

6 Select "Forward".

7 Edit the message if needed and select "Options". Same as writing a new message you have to possibility to Send, Save and to use a template etc.

8 Select "Send".

To delete this message:

- 9 Select "Delete" and confirm with "Yes". To cancel press "No".

8.6 SMS Settings

SMS Service center numbers

To send and receive SMS text messages you need the telephone number of your Network's SMS Centre. These numbers have been pre-loaded into the phone. If you accidentally delete the SEND or RECEIVE SMS Service Centre numbers you will need to re-enter them in order for your SMS Service to work.

The Orbit can store 2 SMS Service center numbers, one incoming and one outgoing. This sending SMS service number will be dialed out by the phone whenever you send out a SMS.

To set the SMS Center numbers

- 1 Enter the menu.
- 2 Select "Text Messaging".
- 3 Select "Text Settings".
- 4 Select "Service Centres".
- 5 Select "Receiving Centres" or "Send Centres".
- 6 Select "Centre 1".
- 7 Enter the number for the centre and press "Save".

If there is an incoming call with a number matching with one of these SMS center numbers, the phone knows it's a call from the SMS center and will take the line automatically to receive the messages.

Set Message size

A standard text message is 160 characters long. You can set a message to be up to 612 characters and the message will be sent as 4 messages of 160 characters long:

- 1 Enter the menu.
- 2 Select "Text Messaging".
- 3 Select "Text Settings".
- 4 Select "Message Size".
- 5 Select "160 Characters" or "612 Characters".

ANEXO C

Manual de Instruções_TC

1 Iniciar

Obrigado por ter adquirido este produto TOPCOM.

Este produto foi concebido e montado com o maior cuidado a pensar em si e no ambiente. Porque na TOPCOM gostamos de pensar no futuro do nosso planeta e das nossas crianças, tentamos fazer o nosso melhor para ajudar a salvar o ambiente.

Por isso decidimos reduzir o número de páginas dos nossos manuais de utilizador e dos produtos. Se tiver em conta que são precisas até 24 árvores para produzir uma tonelada de papel, publicar manuais em 21 línguas custa ao nosso planeta muitas árvores. Neste pequeno manual que lhe é fornecido com o seu aparelho TOPCOM pode encontrar uma explicação breve de como instalar e usar o seu aparelho TOPCOM.

Se quiser descobrir todas as características do seu novo aparelho TOPCOM, por favor visite o nosso website (www.topcom.net) onde pode fazer o download do manual do utilizador completo na sua língua. Com esta atitude, a TOPCOM espera contribuir para tornar este planeta num lugar melhor, mas só o conseguiremos com a sua ajuda!

Iniciar

Português



1.1 Como utilizar este manual

Neste manual de utilizador, o seguinte método é utilizado para esclarecer as indicações:



Texto....."visor".



Texto apresentado no visor do telefone

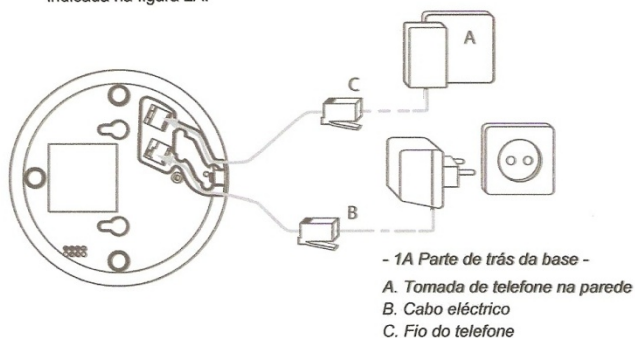
Tecla a premir. Esta tecla pode ser uma tecla virtual. Nos casos em que a tecla virtual seja um símbolo, este é apresentado na coluna da esquerda. Quando a tecla virtual é um texto, a tecla virtual esquerda ou direita é apresentada na coluna da esquerda e o texto é apresentado na coluna da direita entre aspas.

Iniciar

1.2 Instalar a base

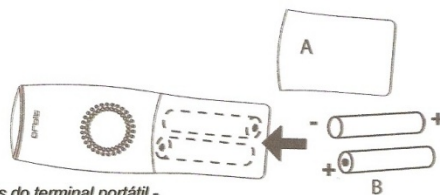
Efectue o seguinte procedimento para instalação:

- 1 Ligue uma extremidade do transformador à tomada e a outra à ficha do transformador na parte de trás da base.
- 2 Ligue uma extremidade do fio do telefone à tomada telefónica na parede e a outra extremidade à parte de baixo da base.
- 3 Introduza o cabo de alimentação e o fio de telefone nas guias da base da forma indicada na figura 2A.



1.3 Instalar o terminal portátil

- 1 Abra o compartimento das pilhas como apresentado na figura 2B.
- 2 Coloque as pilhas respeitando a polaridade (+ e -).
- 3 Feche o compartimento das pilhas.
- 4 Mantenha o terminal portátil na base durante 20 horas.



- 1B Parte de trás do terminal portátil -

A. Tampa

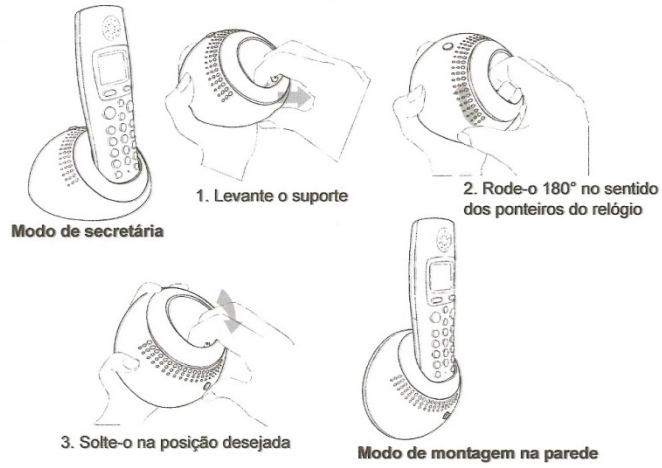
B. Pilhas recarregáveis



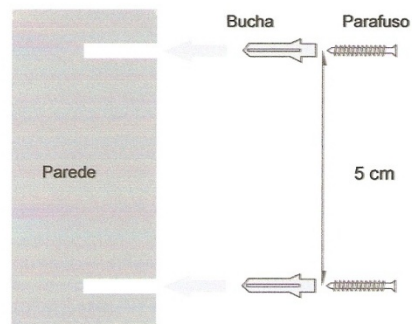
Antes de utilizar o telefone pela primeira vez, deve certificar-se de que as pilhas foram carregadas durante 20 horas. Se não o fizer, o telefone não funcionará correctamente.

1.4 Fixação na parede

Pode fixar a base à parede rodando o suporte dentro da base como se apresenta abaixo:



Utilize o molde na parte de trás do manual para fazer os furos na parede a 5 cm de distância e na horizontal.



- 1D Montagem na parede -

Iniciar

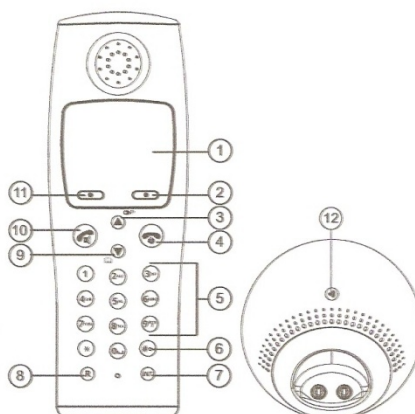
1.5 Teclas/Led

Terminal Portátil

1. Visor
2. Tecla de menu virtual direita
3. Tecla para Cima / Remarcar / Tecla Pausa
4. Tecla Pousado / ON-OFF
5. Teclas alfanuméricas
6. Bloqueio do teclado
7. Tecla INT
8. Tecla Flash
9. Tecla para Baixo / Agenda Telefónica
10. Tecla Levantado / Mãos-livres
11. Tecla de menu virtual esquerda

Base

12. Tecla paging (busca)



- 1E Terminal Portátil -

- 1F Base -

1.6 Símbolos

	Bloqueio do teclado		Terminal portátil com cobertura da base (Pisca se estiver fora do alcance)
	Alarme Ligado		Mãos-livres
	Volume de toque do terminal portátil desligado		Pilha carregada
	Novas mensagens SMS		Pilha a meio
	Chamadas não atendidas		Pilha fraca
	Nova mensagem de voice mail		Pilha quase descarregada

1.7 Tecla do visor

As teclas do visor (teclas virtuais) estão localizadas imediatamente abaixo do visor. A função destas duas teclas muda consoante o modo de operação. A função seleccionada é apresentada no formato de símbolo ou de texto por cima das duas teclas do visor.

1.8 Navegar no menu

O Orbit tem um sistema de menus que é fácil de utilizar. Cada menu conduz a uma lista de opções.



- 1 Quando o terminal portátil está ligado e em modo de espera, prima a tecla de menu virtual esquerda "Menu" (tecla 11 - Figura 2E) para abrir o menu principal.
- 2 Percorra o menu até à opção pretendida.
- 3 Prima a tecla de menu virtual para ver mais opções ou para confirmar a configuração apresentada.

Sair ou retroceder um nível no menu



- Para ir para um nível anterior do menu, prima a tecla de menu virtual "Back".
- Para cancelar e voltar ao modo de espera, prima a tecla Pousado.

2 Usar o telefone

2.1 Ligar e desligar o terminal portátil



- 1 Prima e mantenha premida a tecla On-Off para desligar o terminal portátil.
- 2 Prima a tecla On-Off ou coloque o terminal portátil na base para voltar a ligar o terminal portátil.

2.2 Alterar o idioma do menu



- 1 Entre no menu.
 - 2 Seleccione "Settings" e confirme.
 - 3 Seleccione "Set Handset" e confirme.
 - 4 Seleccione "Languages" e confirme.
 - 5 Seleccione um idioma e confirme.
- O visor apresenta "Saved".
- 6 Prima a tecla Pousado para voltar ao modo de espera.




As setas ▲ ou ▼ indicam que existem mais opções disponíveis no menu.

2.3 Configurar a data e a hora



- A data e hora são configuradas na base e enviadas para todos os terminais portáteis, por isso só tem de configurar a data e hora quando utilizar mais do que um terminal portátil.
- A data e hora podem ser configuradas através da informação de autor da chamada (Clip) ou manualmente como mencionado abaixo.


Usar o telefone

- 
- 1 Entre no menu.
 - 2 Seleccione "Clock & Alarm" e confirme.
 - 3 Seleccione "Date & Time" e confirme.
 - 4 Introduza o dia, mês, ano, hora e minutos e seleccione "Save" para confirmar.
 - 5 Prima "Back" para voltar ao menu anterior.

2.4 Configurar o formato da hora




O formato da hora pode ser configurado de forma diferente para cada terminal portátil.

- 
- 1 Entre no menu.
 - 2 Seleccione "Clock & Alarm" e confirme.
 - 3 Seleccione "Time Format" e confirme.
 - 4 Seleccione "12 Hour" ou "24 Hour" e confirme.
 - 5 Prima "Back" para voltar ao menu anterior.


2.5 Efectuar uma chamada telefónica normal

Marcação directa

- 
- 1 Prima a tecla Levantado para iniciar a chamada.
 - 2 Marque o número de telefone.
 - 3 Prima a tecla Pausado para desligar o telefone ou volte a colocar o terminal portátil na base.

Pré-marcação

Com a funcionalidade de pré-marcação, é possível introduzir e modificar um número antes de efectuar a chamada.

- 
- 1 Marque um número até 32 dígitos.
Prima e mantenha premida a tecla Pausa para inserir uma pausa. O visor apresenta um "P".
 - 2 Prima a tecla de menu virtual "Clear" para corrigir.
 - 3 Prima a tecla Levantado para iniciar a chamada ou seleccione "Options".
 - 4 Se tiver seleccionado "Options", percorra a lista e seleccione:
"Save": para armazenar o número na agenda telefónica;
"Send Message": para enviar uma mensagem.
 - 5 Prima a tecla Pausado para desligar o telefone ou volte a colocar o terminal portátil na base.

Remarcar um número a partir da lista de chamadas efectuadas

Pode remarcar um dos últimos 20 números marcados. Se tiver armazenado um nome na agenda telefónica com o número, será apresentado o nome.



- 1 Prima a tecla de remarcção.
- 2 Selecciona um número. Se o número existir na agenda telefónica, será apresentado o nome.
- 3 Prima a tecla Levantado para iniciar a chamada ou selecciona "Options".
- 4 Se tiver seleccionado "Options", percorra a lista e selecciona:
 - "Show Details": Para mostrar os detalhes;
 - "Save Number": para armazenar o número na agenda telefónica;
 - "Send Message": para enviar uma mensagem;
 - "Delete Call": para remover um número da lista de chamadas.
- 5 Confirme a selecção.
- 6 Prima a tecla Pousado para voltar ao modo de espera.

2.6 Receber uma chamada telefónica

Quando recebe uma chamada externa, o visor apresenta "External Call". Atender a chamada:



- 1 Prima a tecla Levantado.
OU
Retire o terminal portátil da base se tiver activado "Auto Talk".
A duração da chamada é apresentada passados 15 segundos.
- 2 Prima a tecla Pousado para desligar o telefone ou volte a colocar o terminal portátil na base.



Pode desligar o volume do toque durante a chamada recebida seleccionando "Silence".

2.7 Modo mãos-livres

A funcionalidade mãos-livres permite comunicar telefonicamente sem pegar no terminal portátil. Permite igualmente que outras pessoas na sala oiçam ambos os lados da conversação.



- 1 Para mudar uma chamada para mãos-livres, prima a tecla de mãos-livres durante a chamada.

2.8 Regular o volume do auricular/mãos-livres

- 1 Prima a tecla para cima ou para baixo para seleccionar o volume de 1 a 8 durante uma chamada normal ou de mãos-livres.



Não pode regular o volume do auricular/mãos-livres independentemente.

2.9 Função de discrição (função Mute)

Para desactivar o microfone para que a pessoa no outro lado da linha não o oiça.



- 1 Durante uma conversa, prima a tecla de menu virtual "Secrecy" para desactivar o microfone.

"Secrecy On" aparece no visor.



- 2 Selecciona "Off" para voltar a activar o microfone.

2.10 Bloqueio do Teclado

Para bloquear o teclado de modo a evitar uma marcação acidental quando transporta o terminal portátil.



- 3 Prima e mantenha premida a tecla de teclado bloqueado (tecla 6 - Figura 2E) até "Keypad Locked" e o símbolo de teclado bloqueado aparecerem no visor.



- 4 Para desbloquear, seccione "Unlock", seguido da tecla de teclado bloqueado #.

2.11 Utilizar o teclado alfanumérico

Com o seu telefone também é possível introduzir caracteres alfanuméricos. Isto é útil para introduzir um nome na agenda telefónica, dar um nome ao terminal portátil, ... Para seleccionar uma letra, prima a tecla correspondente tantas vezes quantas for necessário.

Por exemplo, para seleccionar um "A", prima "2" uma vez. Para seleccionar um "B", prima "2" duas vezes, etc.

Para seleccionar "A" e, em seguida, "B" consecutivamente, seccione "2" uma vez, espere até que o cursor avance para o carácter seguinte e, em seguida, prima "2" duas vezes.

Quando escreve os nomes, o primeiro carácter aparece em letra maiúscula e os seguintes aparecem em letra minúscula. Pode alternar manualmente entre letras maiúsculas e minúsculas como mencionado abaixo.



Prima '0' para seleccionar um espaço.



Prima a tecla # para alternar entre letras minúsculas e maiúsculas ou números.



Prima a tecla de menu virtual "Clear" para corrigir.

3 Agenda Telefónica

Cada terminal portátil pode armazenar até 250 nomes e números. Os nomes podem ter até 12 caracteres e os números até 24 dígitos. Também pode seleccionar toques de chamada diferentes para cada número memorizado.

3.1 Para aceder à agenda telefónica e procurar nomes

Existem duas formas de aceder à lista de nomes da agenda telefónica:

- 1 Prima a tecla de menu virtual esquerda "Names" e seleccione "Search".
OU
- 2 Prima a tecla para baixo/agenda telefónica.
- 3 Percorra a lista até ao nome que pretende ou introduza os primeiros caracteres do nome.



Se a agenda telefónica estiver vazia, a mensagem "Phonebook Empty" é apresentada no visor.

3.2 Adicionar uma entrada

- 1 Prima a tecla de menu virtual direita "Names".
- 2 Seleccione "Add Entry".
- 3 Utilize o teclado para introduzir o nome e seleccione "OK".
- 4 Utilize o teclado para introduzir o número e seleccione "Save".
- 5 Seleccione a melodia de toque pretendida e prima "Select". Seleccione "Default melody" se não quiser ter outra melodia de toque para esta entrada.
- 6 Volte ao modo de espera.

3.3 Marcar uma entrada

- 1 Prima a tecla para baixo/agenda telefónica.
- 2 Seleccione o nome pretendido ou utilize o teclado para introduzir a primeira letra do nome.
- 3 Prima a tecla Levantado para iniciar a chamada.
- 4 Volte ao modo de espera.

4 Identificação do Autor da Chamada



Este serviço só funcionará se tiver uma subscrição de Clip/ID de Autor da Chamada. Contacte o seu fornecedor de serviços de telecomunicações.

Quando recebe uma chamada de uma linha telefónica fixa, o número de telefone do autor da chamada é apresentado no visor do terminal portátil. Pode ainda ver o nome do autor da chamada se este for transmitido pela rede. Se o nome estiver programado na agenda telefónica, o nome que consta na agenda telefónica é apresentado!

4.1 Chamada em Espera



Este serviço só funcionará se tiver uma subscrição de ID de Autor de Chamada/Chamada em Espera.

Durante uma chamada, ouvirá um sinal sonoro (som de batida), através do auricular, quando recebe uma segunda chamada. O número (ou nome) aparece no visor. Se nenhum número/nome estiver disponível, a mensagem "Call Waiting" aparece no telefone.

5 Lista de Chamadas

Cada terminal portátil pode armazenar até 30 chamadas numa Lista de Chamadas (recebidas e não atendidas) que poderão ser consultadas posteriormente. Os últimos 20 números marcados também são armazenados na Lista de Chamadas. Quando a memória está cheia, as novas chamadas substituem automaticamente as chamadas antigas na memória.

5.1 Alerta de Novas Chamadas



0123456789

Chamadas não atendidas são indicadas pela mensagem "Tem xx chamada(s) não atendida(s)" ou pelo símbolo no visor inactivo.

Novas chamadas não atendidas são apresentadas na lista com um ponto azul antes do número de telefone ou nome do autor da chamada.

5.2 Para ver novas chamadas não atendidas



1 Prima a tecla de menu virtual esquerda "View". Só são apresentadas as chamadas não atendidas na lista de chamadas não atendidas.

OU



2 Prima a tecla de menu virtual direita "Back" para ver mais tarde.

6 Personalizar o terminal portátil

6.1 Tom de toque e volume

Tom de Toque

Pode escolher entre 10 melodias de toque diferentes para chamadas internas e externas.



1 Entre no menu.

2 Seleccione "Settings".

3 Seleccione "Set Handset".

4 Seleccione "Ringtone".

5 Seleccione "External Call" para chamadas externas ou seleccione "Internal Calls" para chamadas internas e confirme.

6 Seleccione a melodia pretendida e confirme.



Ao percorrer a lista de melodias, a melodia seleccionada é reproduzida.

7 Volte ao modo de espera.

Volume de toque

Pode escolher entre 5 níveis de volume de toque do terminal portátil e sem som.



- 1 Entre no menu.
- 2 Seleccione "Settings".
- 3 Seleccione "Set Handset".
- 4 Seleccione "Ringer volume".

A configuração actual é apresentada.

5 Prima a tecla para cima para aumentar o volume.

6 Prima a tecla para baixo para diminuir o volume.

7 Seleccione "Save" para confirmar.

8 Volte ao modo de espera.



Quando altera o volume de toque para "Off", o visor inactivo apresenta o símbolo sem som.


6.2 Volume do Receptor

Esta operação configura o volume padrão para o auricular.



- 1 Entre no menu.
- 2 Seleccione "Settings".
- 3 Seleccione "Set Handset".
- 4 Seleccione "Receiving volume".
- 5 Seleccione o volume pretendido (1-8) e confirme.
- 6 Volte ao modo de espera.

6.3 Utilizar a funcionalidade de alarme

Pode ter uma configuração de alarme diferente para cada terminal portátil registado na base. O alarme só toca no terminal portátil, não toca na base nem nos outros terminais portáteis. Quando o alarme está configurado, o símbolo  aparece no canto superior do visor.

Configurar o alarme



- 1 Entre no menu.
- 2 Seleccione "Clock & Alarm".
- 3 Seleccione "Alarm".
- 4 Seleccione "On".
- 5 Seleccione "Once", "On daily", "Mon to Fri" e confirme.
Se tiver seleccionado "Once", "On daily" ou "Mon to Fri", o visor apresentará:
Enter Time:
00:00

Configurações da Base



- 6 Para desactivar o alarme, seleccione "Off" e confirme.
- 7 Prima "Back" para voltar ao menu anterior.



Se o alarme estiver configurado para tocar diariamente ou de segunda a sexta, o símbolo manter-se-á no visor.

7 Configurações da Base

7.1 Tom de Toque

Pode escolher entre 5 melodias de toque diferentes.



- 1 Entre no menu.
 - 2 Seleccione "Settings".
 - 3 Seleccione "Set Base".
 - 4 Seleccione "Ringtone".
 - 5 Seleccione a melodia pretendida e confirme.
- Ao percorrer a lista, a amostra seleccionada é reproduzida.
- 6 Volte ao modo de espera.

7.2 Volume de Toque

Pode escolher entre 5 níveis de volume de toque.



- 1 Entre no menu.
 - 2 Seleccione "Settings".
 - 3 Seleccione "Set Base".
 - 4 Seleccione "Ringer Volume".
- A configuração actual é apresentada.
- 5 Prima a tecla para cima para aumentar o volume.
 - 6 Prima a tecla para baixo para diminuir o volume.
 - 7 Prima "Select" para confirmar.
 - 8 Volte ao modo de espera.

8 SMS



Este serviço só funcionará se tiver uma subscrição de ID de Autor de Chamada/SMS!

Pode enviar e receber SMS com o seu telefone. Esta secção indica-lhe como utilizar a funcionalidade de SMS.

O telefone mantém as mensagens que são recebidas na Inbox. Pode armazenar um total de 50 mensagens SMS em todas as Outbox, Draft e Inbox dos terminais portáteis.

As mensagens prontas para serem enviadas para o servidor de SMS são armazenadas na Outbox.

As mensagens guardadas são armazenadas na caixa Draft.



Antes de enviar e receber mensagens de texto SMS, tem de definir o número de telefone do Centro SMS da sua rede para as mensagens enviadas e recebidas (ver "Números do centro de Serviço SMS")

8.1 Como escrever uma mensagem SMS

O método é semelhante a introduzir um nome na agenda telefónica ("3 Agenda Telefónica").

Para inserir um espaço prima '0', e para alterar de carácter maiúsculo para carácter minúsculo ou numérico prima '#'. A quantidade de caracteres restantes da mensagem é apresentada no canto superior direito do visor.

8.2 Enviar uma mensagem SMS



1 Entre no menu.

2 Seleccione "Text Messaging".

3 Seleccione "Write Message".

4 Comece a escrever a mensagem.

5 Seleccione "Options".

Para gravar a mensagem na caixa de rascunho de forma a poder enviá-la posteriormente:

6 Seleccione "Save Message".

Adicionar um ícone expressivo:

7 Seleccione "Insert Emoticon".

8 Escolha um dos ícones expressivos e seleccione "Insert".

Para adicionar um dos textos padrão:

9 Seleccione "Use Template".

10 Escolha um dos textos padrão e seleccione "Insert".

Adicionar um símbolo:

11 Seleccione "Insert Symbol".

12 Escolha um dos símbolos e seleccione "Insert".

Para enviar a mensagem:


13 Seleccione "Send".


















14 Introduza o número de telefone e seleccione "Send".






Em vez de introduzir um número com o teclado numérico, pode seleccionar um número da lista telefónica premindo a tecla de menu virtual esquerda "Search".

8.3 Ler e visualizar a lista de mensagens recebidas (Inbox)

O visor do seu telefone indica se existem novas mensagens recebidas. O símbolo  será apresentado juntamente com a mensagem "Tem X mensagens novas". Quando há mensagens novas:






-  1 Prima a tecla de menu virtual esquerda "Read".
A Inbox é apresentada no visor. Esta lista inclui as mensagens novas e as mensagens lidas. As mensagens novas são indicadas com um símbolo azul .
-  2 Percorra a lista e seleccione "Read" para ler a mensagem.
-  3 Seleccione "Option".
Para eliminar a mensagem:
-  4 Seleccione "Delete" e confirme com "Yes". Para cancelar, prima "No".
Para responder a esta mensagem:
-  5 Seleccione "Reply".
-  6 escreva a sua mensagem e seleccione "Options". Tal como quando escreve uma nova mensagem, tem a possibilidade de enviar, guardar e usar um modelo, etc...
-  7 Seleccione "Send".
Para encaminhar esta mensagem para outro número:
-  8 Seleccione "Forward".
-  9 Se necessário, edite a mensagem e seleccione "Option". Tal como quando escreve uma nova mensagem, tem a possibilidade de enviar, guardar e usar um modelo, etc.
-  10 Seleccione "Send".
Para marcar este número:
-  11 Seleccione "Use Number" e confirme. O número será marcado automaticamente.
Para armazenar este número na agenda telefónica:
-  12 Seleccione "Save Number".
-  13 Introduza o nome e seleccione "Save".
-  14 Se necessário, edite o número de telefone e seleccione "Save".
Para ver os detalhes da mensagem:
-  15 Seleccione "Message Details".
-  16 O número do remetente é apresentado. Prima "Dial" se quiser marcar este número.

Ler a Inbox pelo menu:

-  1 Entre no menu.
-  2 Seleccione "Text Messaging".
-  3 Seleccione "Inbox".

8.4 Ler e enviar a mensagem guardada (Draft)

Se tiver uma mensagem para completar ou enviar posteriormente, esta será armazenada na Draft. Pode escrever uma mensagem e enviá-la posteriormente guardando-a na Draft. Na caixa de rascunho de cada utilizador só pode ser guardada uma mensagem. Editar ou enviar textos na draft:










- | | |
|---|---|
|  | 1 Entre no menu. |
|  | 2 Seleccione "Text Messaging". |
|  | 3 Seleccione "Drafts". |
|  | 4 Seleccione "Edit" para editar o conteúdo da mensagem. |
|  | 5 Seleccione "Options". |

Agora tem as mesmas opções da leitura da caixa de entrada.

8.5 Usar a Outbox

A outbox contém todas as mensagens que estão prontas para serem enviadas ou que falharam o envio. A outbox pode armazenar até 5 mensagens. No caso de serem enviadas mais de 5 mensagens, a mensagem mais antiga enviada com êxito será removida.

Ler a Outbox:

- | | |
|---|--|
|  | 1 Entre no menu. |
|  | 2 Seleccione "SMS Message". |
|  | 3 Seleccione "Outbox". |
|  | 4 Seleccione a mensagem e seleccione "Read". |
|  | 5 Seleccione "Options". |
| Para encaminhar esta mensagem para outro número: | |
|  | 6 Seleccione "Forward". |
|  | 7 Se necessário, edite a mensagem e seleccione "Options". Tal como quando escreve uma nova mensagem, tem a possibilidade de enviar, guardar e usar um modelo, etc. |
|  | 8 Seleccione "Send". |
| Para eliminar esta mensagem: | |
|  | 9 Seleccione "Delete" e confirme com "Yes". Para cancelar prima "No". |







8.6 Configuração dos SMS

Números do centro de Serviço SMS

Para enviar e receber mensagens de texto SMS é necessário o número de telefone do Centro de SMS da sua Rede. Este números foram carregados previamente no telefone. Se eliminar acidentalmente os números do Centro de Serviços de ENVIAR ou RECEBER SMS será necessário introduzi-los novamente para que o Serviço SMS funcione. O Orbit pode armazenar 2 números de centro de Serviço SMS, um para enviar e outro para receber. Este número de serviço de envio de SMS será marcado pelo telefone sempre que enviar uma mensagem SMS.

SMS






Para definir os números do Centro de SMS

- | | |
|---|--|
|  | 1 Entre no menu. |
|  | 2 Seleccione "Text Messaging". |
|  | 3 Seleccione "Text Settings". |
|  | 4 Seleccione "Service Centres". |
|  | 5 Seleccione "Receiving Centres" ou "Send Centres". |
|  | 6 Seleccione "Centre 1". |
|  | 7 Introduza o número do centro e prima "Save". |

Se receber uma chamada com um número que corresponda a um destes números de centro de SMS, o telefone sabe que é uma chamada do centro de SMS e aceitará a chamada automaticamente para receber as mensagens.

Configurar tamanho da mensagem

Uma mensagem de texto padrão tem 160 caracteres. Pode configurar uma mensagem para até 612 caracteres e a mensagem será enviada na forma de 4 mensagens, cada uma com 160 caracteres.

- | | |
|---|---|
|  | 1 Entre no menu. |
|  | 2 Seleccione "Text Messaging". |
|  | 3 Seleccione "Text Settings". |
|  | 4 Seleccione "Message Size". |
|  | 5 Seleccione "160 Characters" ou "612 Characters". |

ANEXO D

Patente 1_TP

Abstract

“COMBINED MENINGOCOCCAL CONJUGATES WITH COMMON CARRIER PROTEIN”

Carrier-induced epitopic suppression is of particular concern where multiple conjugates with the same carrier protein are administered simultaneously. To avoid the suppression, the invention minimises the amount of unconjugated carrier protein in a vaccine. The invention provides a composition for immunising a patient against a disease caused by *Neisseria meningitidis*, wherein (1) the composition comprises conjugates for at least two of the four meningococcal serogroups A, C, W135 and Y, where at least two of the conjugates have a common carrier protein; and (2) the composition includes the common carrier in an unconjugated form at less than 10 µg/ml.

Description

“COMBINED MENINGOCOCCAL CONJUGATES WITH COMMON CARRIER PROTEIN”

TECHNICAL FIELD

This invention concerns vaccines against *Neisseria meningitidis*. In particular, it concerns vaccines based on conjugated capsular saccharides from multiple meningococcal serogroups.

BACKGROUND ART

Based on the organism's capsular polysaccharide, twelve serogroups of *N.meningitidis* have been identified (A, B, C, H, I, K, L, 29E, W135, X, Y and Z). Group A is the pathogen most often implicated in epidemic disease in sub-Saharan Africa. Serogroups B and C are responsible for the vast majority of cases in USA and in most developed countries. Serogroups W135 and Y are responsible for the remaining cases in USA and developed countries.

A bivalent vaccine of capsular polysaccharides from serogroups A+C is available as the product Mencevax AC™, and tetravalent mixtures of the saccharides from serogroups A+C+Y+W135 are available as the products Mencevax ACWY™ and Menomune™ [1-3]. Although effective in adolescents and adults, these vaccines induce a poor immune response and short duration of protection, because unconjugated polysaccharides are T cell-independent antigens that induce a weak immune response which cannot be boosted.

To address the poor immunity of capsular saccharides, conjugate vaccines have been developed, where the saccharides are linked to carrier proteins. Conjugate vaccines against serogroup C have been approved for human use, and include Menjugate™ [4], Meningitec™ and NeisVac-C™. Mixtures of conjugates from serogroups A+C have also been tested [5,6], and mixtures of conjugates from serogroups A+C+W135+Y have been reported [7-10].

Although the mixed conjugate vaccines are similar to the mixed saccharide vaccines, there are some key differences. In particular, the inclusion of a carrier protein in the conjugate mixtures presents new risks, particularly in terms of carrier-induced epitopic suppression (or "carrier suppression", as it is generally known) i.e. the phenomenon whereby immunisation of an animal with a carrier protein prevents that animal from later eliciting an immune response against an antigenic epitope that is presented on that carrier [11]. This issue is of particular concern where multiple conjugates with the same carrier protein are administered simultaneously [12].

Carrier suppression has been investigated for monovalent meningococcal conjugates [13], and there has been some work in relation to mixed meningococcal conjugates. For instance, reference 14 suggests that *Bordetella pertussis* fimbriae should be used as the carrier in order to avoid carrier suppression in multivalent conjugate vaccines, and reference 15 suggests that carrier suppression should be dealt with by using more than one type of carrier protein in the vaccine, with *H.influenzae* protein D and/or tetanus toxoid (Tt) being preferred.

It is an object of the invention to provide further vaccines that comprise conjugated capsular saccharides from multiple meningococcal serogroups but which avoid the risk of carrier-induced epitopic suppression.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

In contrast to the approach suggested in reference 15 for avoiding carrier suppression, namely the use of more than one type of different carrier protein, the invention uses the same type of carrier protein (a 'common carrier') for multiple conjugates, which simplifies manufacture of the vaccine at a commercial

scale. By choosing a common carrier, however, the potential for carrier suppression is increased. Vaccines are generally prepared by mixing individual conjugates that have been prepared in separate concentrated bulks, and each bulk will usually include a residual amount of unconjugated carrier protein from the conjugation reaction. Unconjugated carrier can give rise to carrier suppression, and if each concentrated bulk includes x amount of unconjugated carrier then a tetravalent mixture will include 4x unconjugated carrier. When carrier suppression is seen only when a particular threshold of carrier is present (e.g. only when the level of unconjugated carrier is high enough to saturate the relevant B cells and/or T cells, or only when it is high enough to stimulate the relevant T suppressor cells) then the 4x level can result in suppression even though the level of each individual conjugate is below the threshold and would not cause suppression if administered alone.

The choice of a common carrier for multivalent vaccines thus increases the carrier suppression risks significantly when compared to the monovalent vaccine or when compared to conjugates that use different carrier proteins. To compensate for this increased risk, the invention controls the amount of unconjugated carrier protein in a vaccine. Whereas the potential for carrier suppression is addressed in references 13 to 15 by focusing on the nature of the carrier protein(s) used for the meningococcal saccharides, the invention focuses instead on the amount of the carrier protein that is used, and more particularly on the amount that is present in an unconjugated form. By minimising the amount of unconjugated carrier protein in a vaccine then carrier suppression can be avoided, even where a common carrier is used.

Inclusion of unconjugated carrier protein in conjugate vaccines has been considered before [16], but the concentration of unconjugated carrier protein (tetanus toxoid) in this previous work was about 10 Lf/dose. With a 0.5ml dose, and using a conversion factor of 1 Lf = 3 Mg [12], these vaccines contained about 60 µg/ml of unconjugated carrier protein. Reference 16 was not concerned with avoidance of carrier suppression.

Thus the invention provides a composition for immunising a patient against a disease caused by *Neisseria meningitidis*, comprising at least two of: (a) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup A *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (b) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup C *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (c) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup W135 *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (d) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup Y *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein, **characterised in that** (1) at least two of said conjugates (a), (b), (c) and (d) use the same carrier protein ('the common carrier'), and (2) the composition includes the common carrier in an unconjugated form, wherein the concentration of the unconjugated common carrier is less than 10 µg/ml.

The invention also provides a process for preparing a composition for immunising a patient against a disease caused by *Neisseria meningitidis*, comprising the steps of:

- (1) preparing at least two of: (a) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup A *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (b) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup C *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (c) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup W135 *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (d) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup Y *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein, wherein at least two of said conjugates (a), (b), (c) and (d) use the same carrier protein ('the common carrier'); and
- (2) mixing the at least two conjugates prepared in (1), to give a composition that includes the common carrier in an unconjugated form, wherein the concentration of the unconjugated common carrier is less than 10 µg/ml.

The process may include one or more steps of measuring the amount of unconjugated common carrier. Such measurements may be performed on the individual conjugates prior to mixing and/or on the combined conjugates after mixing. An individual conjugate may be rejected or selected for mixing based on the

results of such measurements, and the final composition may similarly be rejected or selected for release to physicians based on the results of such measurements.

The invention also provides a process for preparing a composition for immunising a patient against a disease caused by *Neisseria meningitidis*, comprising the steps of: (a) selecting *n* different meningococcal serogroups from the group consisting of A, C, W135 and Y, where the value of *n* is 2, 3 or 4; (b) for each of the *n* chosen serogroups, preparing a conjugate of (i) the capsular saccharide from that serogroup and (ii) a carrier protein, where each of the *n* conjugates uses the same carrier protein ('the common carrier'); and (c) mixing the *n* conjugates prepared in step (b), to give a composition that includes the common carrier in an unconjugated form, wherein the concentration of the unconjugated common carrier is less than 10 µg/ml. Preferably the value of *n* is 4, such that the invention provides a process for preparing a composition for immunising a patient against a disease caused by *Neisseria meningitidis*, comprising the steps of: (a) preparing for each of meningococcal serogroups A, C, W135 and Y a conjugate of (i) the capsular saccharide from that serogroup and (ii) a carrier protein, where each of the four conjugates uses the same carrier protein; and (b) mixing the conjugates to give a composition that includes the common carrier in an unconjugated form, wherein the concentration of the unconjugated common carrier is less than 10 µg/ml.

As before, this process may include one or more steps of measuring the amount of unconjugated common carrier, before and/or after mixing in step (b).

The conjugates

Conjugation is used to enhance the immunogenicity of saccharides, as it converts them from T-independent antigens to T-dependent antigens, thus allowing priming for immunological memory. Conjugation is particularly useful for pediatric vaccines [e.g. ref. 17] and is a well known technique [e.g. reviewed in refs. 18 to 27].

The composition of the invention includes at least two (i.e. 2, 3 or 4) of the following meningococcal conjugates: (a) conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup A *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (b) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup C *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (c) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup W135 *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (d) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup Y *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein.

Of these conjugates, at least two (i.e. 2, 3 or 4) use a common carrier protein. This does not mean that a single conjugate molecule includes saccharides from more than one serogroup (cf. references 28 & 29). Rather, a single conjugate molecule carries saccharide from a single serogroup, but the same type of carrier protein is used for each different serogroup. Within a single conjugate molecule, however, there may be more than one type of saccharide (e.g. different length fragments), but these will be derived from a single serogroup. As an example of using a common carrier, a sample of protein may be split into quarters, with each quarter then being used to prepare a conjugate using capsular saccharide fragments from for a single serogroup, and the conjugates may then be mixed to give a tetravalent conjugate with a common carrier.

The capsular saccharides are chosen from meningococcal serogroups A, C, W135 and Y, such that the compositions include saccharides from 2, 3, or all 4 of these four serogroups. Specific compositions comprise saccharides from: serogroups A & C; serogroups A & W135; serogroups A & Y; serogroups C & W135; serogroups C & Y; serogroups W135 & Y; serogroups A & C & W135; serogroups A & C & Y; serogroups A & W135 & Y; serogroups C & W135 & Y; serogroups A & C & W135 & Y. Compositions including at least serogroup C are preferred (e.g. A & C), and compositions including saccharides from all four serogroups are most preferred.

The capsular saccharides of each of these four serogroups are well characterised. The capsular saccharide of serogroup A meningococcus is a homopolymer of (α1→6)-linked N-acetyl-D-mannosamine-1-phosphate, with partial O-acetylation in the C3 and C4 positions. The acetyl groups can be replaced with

blocking groups to prevent hydrolysis [30], and such modified saccharides are still serogroup A saccharides within the meaning of the present invention. The serogroup C capsular saccharide is a homopolymer of ($\alpha 2 \rightarrow 9$)-linked sialic acid (N-acetyl neuraminic acid, or 'NeuNAc').

Most serogroup C strains have O-acetyl groups at C-7 and/or C-8 of the sialic acid residues, but about 15% of clinical isolates lack these O-acetyl groups [31,32]. The saccharide structure is written as $\rightarrow 9$ -Neu p NAc 7/8 OAc-($\alpha 2 \rightarrow$). The serogroup W135 saccharide is a polymer of sialic acid-galactose disaccharide units. Like the serogroup C saccharide, it has variable O-acetylation, but at sialic acid 7 and 9 positions [33]. The structure is written as: $\rightarrow 4$ -D-Neup5Ac(7/9OAc)- α -($2 \rightarrow 6$)-D-Gal- α -($1 \rightarrow$). The serogroup Y saccharide is similar to the serogroup W135 saccharide, except that the disaccharide repeating unit includes glucose instead of galactose. Like serogroup W135, it has variable O-acetylation at sialic acid 7 and 9 positions [33]. The serogroup Y structure is written as: $\rightarrow 4$ -D-Neup5Ac(7/9OAc)- α -($2 \rightarrow 6$)-D-Glc- α -($1 \rightarrow$).

The saccharides used according to the invention may be O-acetylated as described above (e.g. with the same O-acetylation pattern as seen in native capsular saccharides), or they may be partially or totally de-O-acetylated at one or more positions of the saccharide rings, or they may be hyper-O-acetylated relative to the native capsular saccharides.

The saccharides used according to the invention are preferably shorter than the native capsular saccharides seen in bacteria. Thus the saccharides are preferably depolymerised, with depolymerisation occurring after purification but before conjugation. Depolymerisation reduces the chain length of the saccharides. A preferred depolymerisation method involves the use of hydrogen peroxide [7]. Hydrogen peroxide is added to a saccharide (e.g. to give a final H₂O₂ concentration of 1%), and the mixture is then incubated (e.g. at about 55°C) until a desired chain length reduction has been achieved. Another depolymerisation method involves acid hydrolysis [8], with preferred depolymerised saccharides in conjugates of the invention having the following range of average degrees of polymerisation: A=10-20; C=12-22; W135=15-25; Y=15-25. Other depolymerisation methods are known to the skilled person. The saccharides used to prepare conjugates for use according to the invention may be obtainable by any of these depolymerisation methods. Depolymerisation can be used in order to provide an optimum chain length for immunogenicity and/or to reduce chain length for physical manageability of the saccharides.

Typical carrier proteins for use in conjugates are bacterial toxins, such as diphtheria toxin [e.g. see chapter 13 of ref. 34; refs. 35-38] (or its CRM197 mutant [39-42]) and tetanus toxin, usually in toxoid form (e.g. obtained by treatment with an inactivating chemical, such as formalin or formaldehyde). Other suitable carrier proteins include N.meningitidis outer membrane protein [43], synthetic peptides [44,45], heat shock proteins [46,47], pertussis proteins [48, 49], cytokines [50], lymphokines [50], hormones [50], growth factors [50], artificial proteins comprising multiple human CD4+ T cell epitopes from various pathogen-derived antigens [51], protein D from H.influenzae [52-54], pneumolysin [55], pneumococcal surface protein PspA [56], iron-uptake proteins [57], toxin A or B from C.difficile [58], etc.

Four particularly preferred carrier proteins for use as common carriers are diphtheria toxoid (Dt), tetanus toxoid (Tt), CRM197 and protein D from H.influenzae. These proteins are preferred because they are the main carriers currently in use in pediatric vaccines and so they are the carriers most at risk of carrier suppression e.g. from earlier, concurrent or later administration of other vaccines. Dt and protein D are the most preferred common carriers, as these proteins are used in existing pediatric vaccines less frequently than CRM197 and Tt e.g. the Hib conjugates from GSK use Tt as the carrier, the HibTITER™ product uses CRM197, the pneumococcal conjugates in Prevenar™ use CRM197, the Menjugate™ and Meningitec™ products use CRM197, and NeisVac-C™ uses Tt. To further minimise the risk of carrier suppression, therefore, Dt and H.influenzae protein D are used as common carriers.

Conjugates are preferably mixed to give substantially a 1:1:1:1 ratio (measured as mass of saccharide) e.g. the mass of each serogroup's saccharide is within 10% of each other. A typical quantity of meningococcal antigen per serogroup in a composition is between 1µg and 20µg e.g. between 2 and 10 µg

per serogroup, or about 4µg. As an alternative to a 1:1:1:1 ratio, a double serogroup A dose may be used (2:1:1:1).

Conjugates with a saccharide:protein ratio (w/w) of between 1:15 (i.e. excess protein) and 15:1 (i.e. excess saccharide), preferably between 1:5 and 5:1, are preferred. Excess carrier protein is preferred. Conjugates with saccharide: protein ratio of about 1:12 or about 1:3 are preferred, particularly where the carrier is Dt.

Any suitable conjugation reaction can be used, with any suitable linker where necessary.

The saccharide will typically be activated or functionalised prior to conjugation. Activation may involve, for example, cyanylating reagents [59, 60, etc.]). Other suitable techniques use active esters, carbodiimides, hydrazides, norborane, p-nitrobenzoic acid, N-hydroxysuccinimide, S-NHS, EDC, TSTU; see also the introduction to reference 24).

Linkages via a linker group may be made using any known procedure, for example, the procedures described in references 61 and 62. One type of linkage involves reductive amination of the polysaccharide, coupling the resulting amino group with one end of an adipic acid linker group, and then coupling a protein to the other end of the adipic acid linker group [22, 63, 64]. Other linkers include B-propionamido [65], nitrophenyl-ethylamine [66], haloacyl halides [67], glycosidic linkages [68], 6-aminocaproic acid [69], ADH [70], C4 to C12 moieties [71] etc. As an alternative to using a linker, direct linkage can be used. Direct linkages to the protein may comprise oxidation of the polysaccharide followed by reductive amination with the protein, as described in, for example, references 72 and 73.

A preferred conjugation process involves: introduction of amino groups into the saccharide (e.g. by replacing terminal =O groups with -NH₂) followed by derivatisation with an adipic diester (e.g. adipic acid N-hydroxysuccinimide diester) and reaction with carrier protein (e.g. CRM197). Further details of this conjugation method can be found in reference 8. Conjugates obtainable by this method are preferred conjugates for use according to the invention.

In another preferred conjugation process, a saccharide is reacted with adipic acid dihydrazide. For serogroup A, carbodiimide (EDAC) may also be added at this stage. After a reaction period, sodium cyanoborohydride is added. Derivatized saccharide can then be prepared e.g. by ultrafiltration. The derivatized saccharide is then mixed with carrier protein (e.g. with a diphtheria toxoid), and carbodiimide is added. After a reaction period, the conjugate can be recovered. Further details of this conjugation method can be found in reference 8. Conjugates obtainable by this method are preferred conjugates for use according to the invention e.g. conjugates comprising a diphtheria toxoid carrier and an adipic acid linker.

In another preferred conjugation process, a saccharide is derivatised with a cyanylating reagent [60], followed by coupling to a protein (direct, or after introduction of a thiol or hydrazide nucleophile group into the carrier), without the need to use a linker. Suitable cyanylating reagents include 1-cyano-4-(dimethylamino)-pyridinium tetrafluoroborate ('CDAP'), p-nitrophenylcyanate and N-cyanotriethylammonium tetrafluoroborate ('CTEA'). CDAP is preferred, particularly where H.influenzae protein D is the common carrier. Direct coupling is preferred.

Conjugates are preferably prepared separately and then mixed. After mixing, the concentration of the mixed conjugates can be adjusted e.g. with sterile pyrogen-free, phosphate-buffered saline.

In addition to the common carrier, conjugates with other carrier proteins may be present in compositions of the invention. In general, however, it is preferred that all meningococcal conjugates in the composition use the same common carrier.

In compositions of the invention, the amount of carrier (conjugated and unconjugated) from each conjugate is preferably no more than 100 µg/ml e.g. <30µg/ml of carrier protein from each conjugate. Preferred compositions include a total concentration of common carrier (either solely for the combined meningococcal conjugates, or preferably for the composition as a whole) of less than 500µg/ml e.g. less than 400µg/ml, less than 300µg/ml, less than 200µg/ml, less than 100µg/ml, less than 50µg/ml, etc.

Unconjugated common carrier protein

Compositions of the invention include the common carrier in an unconjugated form, but the unconjugated common carrier is present at less than 10 µg/ml.

By control of factors such as conjugation conditions, post-conjugation purification, post-conjugation storage conditions (temperature, pH, moisture, etc.) then it is possible, according to the invention, to ensure that the amount of unconjugated common carrier is reliably kept below 10 µg/ml, and can typically be kept even lower e.g. below 9 µg/ml, below 8 µg/ml, below 7 µg/ml, below 6 µg/ml, below 5 µg/ml, below 4 µg/ml, below 3 µg/ml, below 2 µg/ml, below 1 µg/ml, below 0.5 µg/ml, etc.

For practical reasons, however, it is advantageous to include a low level of unconjugated common carrier, in order to provide a slight adjuvant effect without leading to carrier suppression problems. The concentration of unconjugated common carrier in the composition of the invention is thus preferably $\geq a$ µg/ml but $< b$ µg/ml, where $b > a$ and where: (i) a is selected from the group consisting of 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4 and 5; and (ii) b is selected from the group consisting of 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 and 10.

The unconjugated carrier in the compositions of the invention has two origins. First, it may come from the individual conjugates that are mixed. The individual conjugates may include unreacted residual carrier from the conjugation reaction, and may include carrier that has been released by breakdown of conjugated material. Second, it can come from breakdown of conjugates after mixing e.g. after storage of the composition. Unconjugated carrier will not normally be added on purpose as a separate step during manufacture. The concentration of unconjugated common carrier in a composition can thus increase over time. Preferred compositions are those with $< 10 \mu\text{g/ml}$ unconjugated common carrier when measured 6 hours after all meningococcal conjugates have been mixed. Other preferred compositions are those which have $< 10 \mu\text{g/ml}$ unconjugated common carrier throughout a period of at least 1 month (e.g. 2 month, 3 months, 6 months, or longer) starting from the time of first conjugate mixing.

In the processes of the invention, the conjugates that are mixed can include unconjugated common carrier, and the unconjugated carrier present after mixing will be carried through from the component conjugates. If composition of the invention includes a total of x µg of unconjugated common carrier from meningococcal conjugates and n different meningococcal conjugates then, on average, each conjugate will have contributed x/n µg of unconjugated common carrier. In preferred processes of the invention, where the composition includes a total of x µg of unconjugated common carrier from the meningococcal conjugates then the amount of each of the n individual meningococcal conjugates is selected to provide an amount of unconjugated common carrier within 15% of x/n , for example 10%, 7.5% or 5%. In concentration terms, each individual conjugate preferably contributes less than 2 µg/ml of unconjugated carrier.

The unconjugated common carrier in a composition may be present in solution, it may be present as a precipitate, or it may be adsorbed to any adjuvant that may be present.

Levels of unconjugated carrier can be measured using standard and known methods e.g. those previously used for assessing unconjugated carrier in Hib conjugate vaccines.

To compare levels of unconjugated carrier to total carrier (or to conjugated carrier) then it is generally necessary to separate the unconjugated carrier from conjugated carrier such that it can be assayed separately. As the conjugated carrier is larger than the unconjugated carrier then one way of achieving this is to separate by size e.g. by size exclusion chromatography, by electrophoresis, etc. Approximate MWs of typical carriers (in monomeric form) are: CRM197=58kDa; Dt=63kDa; Tt=150kDa; protein D=42kDa.

One method of measuring the level of unconjugated carrier comprises a step of electrophoretic separation, with the level of unconjugated carrier being compared to one or more standards containing a known amount of the carrier. After protein quantification (e.g. by staining, such as by silver staining) then the amount relative to the standard (s) can be determined. A third analysis can also be run in parallel, where

a sample of the unconjugated carrier is mixed with the standard, with this mixture also being compared to the previous two bands.

Other methods for measuring unconjugated carrier protein may involve capillary electrophoresis [74] (e.g. in free solution), or micellar electrokinetic chromatography [75], particularly where the common carrier is a diphtheria toxoid. Resolution of the conjugate and the carrier can be improved by increasing borate concentration during analysis.

Assays to measure unconjugated carrier levels can be performed at various stages during processes of the invention. For example, they can be performed on one or more of the individual conjugates before they are mixed, and/or they can be performed after mixing. The invention requires a composition to include less than 10µg/ml unconjugated common meningococcal carrier, as described above, and this level can be verified by performing the assay after mixing. As an alternative to assaying after mixing, however, the assay can be performed on the individual conjugates before mixing, with the individual results then being used to calculate the final level (taking into account any dilutions, etc.), provided that conditions are used in mixing that are known not to cause an increase in unconjugated carrier.

With the measurement assays and a maximum permitted amount of unconjugated carrier protein (e.g. 10µg/ml, as mentioned above), the skilled person can check whether any particular composition falls within the scope of the invention. Moreover, the skilled person can accept or reject (a) an individual conjugate prior to mixing and/or (b) combined conjugates after mixing, based on whether the level of unconjugated carrier protein is above or below the maximum permitted amount. Thus the invention provides a process for preparing a composition, comprising the mixing steps defined above, and further comprising the step of: measuring the concentration of unconjugated common carrier in the composition; and either (i) if the concentration of unconjugated carrier is <10µg/ml, accepting the composition for further vaccine manufacture, and/or for administration to humans; or (ii) if the concentration of unconjugated carrier is ≥10µg/ml, rejecting the composition.

As well as including only small amounts of common carrier, preferred compositions of the invention similarly include only small amounts of unconjugated meningococcal capsular saccharides. Thus the composition preferably includes no more than 2µg/ml (measured as saccharide) unconjugated saccharide e.g. <1.5µg/ml, <1µg/ml, <0.5µg/ml, etc.

The composition

As well as comprising meningococcal conjugates and unconjugated carrier protein, compositions of the invention will typically include a pharmaceutically acceptable carrier. Such carriers include any carrier that does not itself induce the production of antibodies harmful to the individual receiving the composition. Suitable carriers are typically large, slowly metabolised macromolecules such as proteins, polysaccharides, polylactic acids, polyglycolic acids, polymeric amino acids, amino acid copolymers, sucrose, trehalose, lactose, and lipid aggregates (such as oil droplets or liposomes). Such carriers are well known to those of ordinary skill in the art. The vaccines may also contain diluents, such as water, saline, glycerol, etc. Additionally, auxiliary substances, such as wetting or emulsifying agents, pH buffering substances, and the like, may be present. Sterile pyrogen-free, phosphate-buffered physiologic saline is a typical carrier. A thorough discussion of pharmaceutically acceptable carriers and excipients is available in reference 76.

Compositions used according to the invention may include an antimicrobial, particularly if packaged in a multiple dose format.

Compositions used according to the invention may comprise detergent e.g. a Tween (polysorbate), such as Tween 80. Detergents are generally present at low levels e.g. <0.01%.

Compositions used according to the invention may include sodium salts (e.g. sodium chloride) to give tonicity. A concentration of 102µg/ml NaCl is typical.

Compositions used according to the invention will generally include a buffer e.g. a phosphate buffer.

Bacterial infections can affect various areas of the body and so compositions may be prepared in various forms. For example, the compositions may be prepared as injectables, either as liquid solutions or suspensions. Solid forms suitable for solution in, or suspension in, liquid vehicles prior to injection can also be prepared (e.g. a lyophilised composition). The composition may be prepared for topical administration e.g. as an ointment, cream or powder. The composition may be prepared for oral administration e.g. as a tablet or capsule, or as a syrup (optionally flavoured). The composition may be prepared for pulmonary administration e.g. as an inhaler, using a fine powder or a spray. The composition may be prepared as a suppository or pessary. The composition may be prepared for nasal, aural or ocular administration e.g. as spray, drops, gel or powder [e.g. refs 77 & 78]. In general, however, the meningococcal conjugates are formulated for intramuscular injection.

Compositions used according to the invention may or may not include a vaccine adjuvant. Adjuvants which may be used in compositions of the invention include, but are not limited to:

A. Mineral-containing compositions

Mineral containing compositions suitable for use as adjuvants in the invention include mineral salts, such as aluminium salts and calcium salts. The invention includes mineral salts such as hydroxides (e.g. oxyhydroxides), phosphates (e.g. hydroxyphosphates, orthophosphates), sulphates, etc. [e.g. see chapters 8 & 9 of ref. 79], or mixtures of different mineral compounds, with the compounds taking any suitable form (e.g. gel, crystalline, amorphous, etc.). The mineral containing compositions may also be formulated as a particle of metal salt [80].

Aluminium phosphates are particularly preferred, and a typical adjuvant is amorphous aluminium hydroxyphosphate with PO₄/Al molar ratio between 0.84 and 0.92, included at about 0.6µg Al³⁺/ml. Adsorption with a low dose of aluminium phosphate may be used e.g. between 50 and 100µg Al³⁺ per conjugate per dose.

Conjugates may or may not be adsorbed (or may be partially adsorbed) to any aluminium salt that is present. Where a composition includes conjugates from multiple bacterial species then not all conjugates need to be adsorbed.

B. Oil Emulsions

Oil emulsion compositions suitable for use as adjuvants in the invention include squalene-water emulsions, such as MF59 [Chapter 10 of ref. 79; see also ref. 81] (5% Squalene, 0.5% Tween 80, and 0.5% Span 85, formulated into submicron particles using a microfluidizer). Complete Freund's adjuvant (CFA) and incomplete Freund's adjuvant (IFA) may also be used.

C. Saponin formulations [chapter 22 of ref. 79]

Saponin formulations may also be used as adjuvants in the invention. Saponins are a heterogeneous group of sterol glycosides and triterpenoid glycosides that are found in the bark, leaves, stems, roots and even flowers of a wide range of plant species. Saponin from the bark of the *Quillaja saponaria* Molina tree have been widely studied as adjuvants. Saponin can also be commercially obtained from *Smilax ornata* (sarsaparilla), *Gypsophilla paniculata* (brides veil), and *Saponaria officinalis* (soap root). Saponin adjuvant formulations include purified formulations, such as QS21, as well as lipid formulations, such as ISCOMs. QS21 is marketed as Stimulon™.

Saponin compositions have been purified using HPLC and RP-HPLC. Specific purified fractions using these techniques have been identified, including QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B and QH-C.

Preferably, the saponin is QS21. A method of production of QS21 is disclosed in ref. 82. Saponin formulations may also comprise a sterol, such as cholesterol [83].

Combinations of saponins and cholesterol can be used to form unique particles called immunostimulating complexes (ISCs) [chapter 23 of ref. 79]. ISCs typically also include a phospholipid such as phosphatidylethanolamine or phosphatidylcholine. Any known saponin can be used in ISCs. Preferably, the ISC includes one or more of QuilA, QHA & QHC. ISCs are further described in refs. 83-85. Optionally, the ISCs may be devoid of additional detergent [86].

A review of the development of saponin based adjuvants can be found in refs. 87 & 88.

D. Virosomes and virus-like particles

Virosomes and virus-like particles (VLPs) can also be used as adjuvants in the invention. These structures generally contain one or more proteins from a virus optionally combined or formulated with a phospholipid. They are generally non-pathogenic, non-replicating and generally do not contain any of the native viral genome. The viral proteins may be recombinantly produced or isolated from whole viruses. These viral proteins suitable for use in virosomes or VLPs include proteins derived from influenza virus (such as HA or NA), Hepatitis B virus (such as core or capsid proteins), Hepatitis E virus, measles virus, Sindbis virus, Rotavirus, Foot-and-Mouth Disease virus, Retrovirus, Norwalk virus, human Papilloma virus, HIV, RNA-phages, Q β -phage (such as coat proteins), GA-phage, ϕ -phage, AP205 phage, and Ty (such as retrotransposon Ty protein p1). VLPs are discussed further in refs. 89-94. Virosomes are discussed further in, for example, ref. 95.

E. Bacterial or microbial derivatives

Adjuvants suitable for use in the invention include bacterial or microbial derivatives such as non-toxic derivatives of enterobacterial lipopolysaccharide (LPS), Lipid A derivatives, immunostimulatory oligonucleotides and ADP-ribosylating toxins and detoxified derivatives thereof.

Non-toxic derivatives of LPS include monophosphoryl lipid A (MPL) and 3-O-deacylated MPL (3dMPL). 3dMPL is a mixture of 3 de-O-acylated monophosphoryl lipid A with 4, 5 or 6 acylated chains. A preferred "small particle" form of 3 De-O-acylated monophosphoryl lipid A is disclosed in ref. 96. Such "small particles" of 3dMPL are small enough to be sterile filtered through a 0.22 μ m membrane [96]. Other non-toxic LPS derivatives include monophosphoryl lipid A mimics, such as aminoalkyl glucosaminide phosphate derivatives e.g. RC-529 [97,98].

Lipid A derivatives include derivatives of lipid A from *Escherichia coli* such as OM-174. OM-174 is described for example in refs. 99 & 100.

Immunostimulatory oligonucleotides suitable for use as adjuvants in the invention include nucleotide sequences containing a CpG motif (a dinucleotide sequence containing an unmethylated cytosine linked by a phosphate bond to a guanosine). Double-stranded RNAs and oligonucleotides containing palindromic or poly(dG) sequences have also been shown to be immunostimulatory.

The CpG's can include nucleotide modifications/analogues such as phosphorothioate modifications and can be double-stranded or single-stranded. References 101, 102 and 103 disclose possible analogue substitutions e.g. replacement of guanosine with 2'-deoxy-7-deazaguanosine. The adjuvant effect of CpG oligonucleotides is further discussed in refs. 104-109.

The CpG sequence may be directed to TLR9, such as the motif GTCGTT or TTCGTT [110]. The CpG sequence may be specific for inducing a Th1 immune response, such as a CpG-A ODN, or it may be more specific for inducing a B cell response, such as a CpG-B ODN. CpG-A and CpG-B ODNs are discussed in refs. 111-113. Preferably, the CpG is a CpG-A ODN.

Preferably, the Cpg oligonucleotide is constructed so that the 5' end is accessible for receptor recognition. Optionally, two Cpg oligonucleotide sequences may be attached at their 3' ends to form "immunomers". See, for example, refs. 110 & 114-116.

Bacterial ADP-ribosylating toxins and detoxified derivatives thereof may be used as adjuvants in the invention. Preferably, the protein is derived from E.coli (E.coli heat labile enterotoxin "LT"), cholera ("CT"), or pertussis ("PT"). The use of detoxified ADP-ribosylating toxins as mucosal adjuvants is described in ref. 117 and as parenteral adjuvants in ref. 118. The toxin or toxoid is preferably in the form of a holotoxin, comprising both A and B subunits. Preferably, the A subunit contains a detoxifying mutation; preferably the B subunit is not mutated. Preferably, the adjuvant is a detoxified LT mutant such as LT-K63, LT-R72, and LT-G192. The use of ADP-ribosylating toxins and detoxified derivatives thereof, particularly LT-K63 and LT-R72, as adjuvants can be found in refs. 119-126. Numerical reference for amino acid substitutions is preferably based on the alignments of the A and B subunits of ADP-ribosylating toxins set forth in ref. 127, specifically incorporated herein by reference in its entirety.

F. Human immunomodulators

Human immunomodulators suitable for use as adjuvants in the invention include cytokines, such as interleukins (e.g. IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 [128], etc.) [129], interferons (e.g. interferon- γ), macrophage colony stimulating factor, and tumor necrosis factor.

G. Bioadhesives and Mucoadhesives

Bioadhesives and mucoadhesives may also be used as adjuvants in the invention. Suitable bioadhesives include esterified hyaluronic acid microspheres [130] or mucoadhesives such as cross-linked derivatives of poly(acrylic acid), polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, polysaccharides and carboxymethylcellulose. Chitosan and derivatives thereof may also be used as adjuvants in the invention [131].

H. Microparticles

Microparticles may also be used as adjuvants in the invention. Microparticles (i.e. a particle of ~100nm to ~150 μ m in diameter, more preferably ~200nm to ~30 μ m in diameter, and most preferably ~500nm to ~10 μ m in diameter) formed from materials that are biodegradable and non-toxic (e.g. a poly(α -hydroxy acid), a polyhydroxybutyric acid, a polyorthoester, a polyanhydride, a polycaprolactone, etc.), with poly(lactide-co-glycolide) are preferred, optionally treated to have a negatively-charged surface (e.g. with SDS) or a positively-charged surface (e.g. with a cationic detergent, such as CTAB).

I. Liposomes (Chapters 13 & 14 of ref. 79)

Examples of liposome formulations suitable for use as adjuvants are described in refs. 132-134.

J. Polyoxyethylene ether and polyoxyethylene ester formulations

Adjuvants suitable for use in the invention include polyoxyethylene ethers and polyoxyethylene esters [135]. Such formulations further include polyoxyethylene sorbitan ester surfactants in combination with an octoxynol [136] as well as polyoxyethylene alkyl ethers or ester surfactants in combination with at least one additional non-ionic surfactant such as an octoxynol [137]. Preferred polyoxyethylene ethers are selected from the following group: polyoxyethylene-9-lauryl ether (laureth 9), polyoxyethylene-9-stearyl

ether, polyoxyethylene-8-stearyl ether, polyoxyethylene-4-lauryl ether, polyoxyethylene-35-lauryl ether, and polyoxyethylene-23-lauryl ether.

K. Polyphosphazene (PCPP)

PCPP formulations are described, for example, in refs. 138 and 139.

L. Muramyl peptides

Examples of muramyl peptides suitable for use as adjuvants in the invention include N-acetyl-muramyl-L-threonyl-D-isoglutamine (thr-MDP), N-acetyl-normuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (nor-MDP), and N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-alanine-2-(1'-2'-dipalmitoyl-sn-glycero-3-hydroxyphosphoryloxy)-ethylamine MTP-PE).

M. Imidazoquinolone Compounds.

Examples of imidazoquinolone compounds suitable for use as adjuvants in the invention include Imiquimod and its homologues (e.g. "Resiquimod 3M"), described further in refs. 140 and 141.

The invention may also comprise combinations of aspects of one or more of the adjuvants identified above. For example, the following adjuvant compositions may be used in the invention: (1) a saponin and an oil-in-water emulsion [142]; (2) a saponin (e.g. QS21) + a non-toxic LPS derivative (e.g. 3dMPL) [143]; (3) a saponin (e.g. QS21) + a nontoxic LPS derivative (e.g. 3dMPL) + a cholesterol; (4) a saponin (e.g. QS21) + 3dMPL + IL-12 (optionally + a sterol) [144]; (5) combinations of 3dMPL with, for example, QS21 and/or oil-in-water emulsions [145]; (6) SAF, containing 10% squalane, 0.4% Tween 80™, 5% pluronic-block polymer L121, and thr-MDP, either microfluidized into a submicron emulsion or vortexed to generate a larger particle size emulsion. (7) Ribi™ adjuvant system (RAS), (Ribi Immunochem) containing 2% squalene, 0.2% Tween 80, and one or more bacterial cell wall components from the group consisting of monophosphorylipid A (MPL), trehalose dimycolate (TDM), and cell wall skeleton (CWS), preferably MPL + CWS (Detox™); and (8) one or more mineral salts (such as an aluminum salt) + a non-toxic derivative of LPS (such as 3dMPL).

Other substances that act as immunostimulating agents are disclosed in chapter 7 of ref. 79.

The use of an aluminium hydroxide or aluminium phosphate adjuvant is particularly preferred [e.g. examples 7 & 8 of ref. 7; example J of ref. 8], with or without adsorption. A composition with no aluminium salt adjuvant can also be used [ref. 15]. Calcium phosphate is another preferred adjuvant. Conjugates may be mixed with (and optionally adsorbed to) the adjuvants separately and then the conjugates may be mixed together, or the conjugates may be mixed together and then mixed with adjuvant.

The pH of compositions used according to the invention is preferably between 6 and 8, preferably about 7. Stable pH may be maintained by the use of a buffer. Where a composition comprises an aluminium hydroxide salt, it is preferred to use a histidine buffer [146]. The composition may be sterile and/or pyrogen-free. Compositions may be isotonic with respect to humans.

Compositions may include a preservative (e.g. thiomersal, 2-phenoxyethanol), or may be preservative free. Preferred compositions of the invention do not include any mercurial material e.g. they are thiomersal-free.

Compositions may be presented in vials, or they may be presented in ready-filled syringes. The syringes may be supplied with or without needles. A syringe will include a single dose of the composition, whereas a vial may include a single dose or multiple doses. Injectable compositions will usually be liquid solutions or suspensions. Alternatively, they may be presented in solid form (e.g. freeze-dried) for solution or suspension in liquid vehicles prior to injection.

Compositions may be packaged in unit dose form or in multiple dose form. For multiple dose forms, vials are preferred to pre-filled syringes. Effective dosage volumes can be routinely established, but a typical human dose of the composition for injection has a volume of 0.5ml.

Compositions will comprise an immunologically effective amount of the meningococcal conjugates, as well as any other components, as needed. By 'immunologically effective amount', it is meant that the administration of that amount to an individual, either in a single dose or as part of a series, elicits a protective anti-meningococcal immune response in patients. This amount varies depending upon the health and physical condition of the individual to be treated, age, the taxonomic group of individual to be treated (e.g. non-human primate, primate, etc.), the capacity of the individual's immune system to synthesise antibodies, the degree of protection desired, the formulation of the vaccine, the treating doctor's assessment of the medical situation, and other relevant factors. It is expected that the amount will fall in a relatively broad range that can be determined through routine trials, and a typical quantity of each meningococcal antigen per dose is between 1µg and 20µg per serogroup (measured in terms of saccharide) e.g. between 2 and 10 µg per serogroup, or between 3 and 8 µg per serogroup. A dose of about 4µg per serogroup is preferred (i.e. a total of 16µg in a tetravalent mixture), or of about 5µg per serogroup (i.e. a total of 20µg in a tetravalent mixture).

Lyophilisation

Vaccines are typically administered by injection, particularly intramuscular injection. Compositions of the invention are generally presented at the time of use as aqueous solutions or suspensions. In some embodiments of the invention the compositions are in aqueous form from the packaging stage to the administration stage ('full liquid' vaccine). In other embodiments, however, one or more components of the compositions may be packaged in a lyophilised form, and a vaccine for actual administration may be reconstituted when necessary. Thus compositions of the invention may be prepared at a packaging stage, or may be prepared extemporaneously prior to use. Lyophilisation of meningococcal conjugates is known in the art e.g. the Menjugate™ product is presented in lyophilised form, whereas NeisVac-C™ and Meningitec™ are full liquid vaccines.

In some embodiments, therefore, the compositions of the invention are in lyophilised form. Individual meningococcal conjugates may be lyophilised prior to mixing, or may be mixed in aqueous form and then be lyophilised.

The invention also provides a kit for preparing a composition of the invention, wherein the kit comprises at least one meningococcal conjugate in lyophilised form and at least one meningococcal conjugate in aqueous form. The kit may comprise two vials (one containing aqueous material and one containing lyophilised material), or it may comprise one ready-filled syringe and one vial e.g. with the contents of the syringe being used to reconstitute the contents of the vial prior to injection. For compositions that include a serogroup A conjugate then the serogroup A saccharide may be lyophilised, whereas conjugate(s) from other serogroup(s) may be present in liquid form.

The invention also provides a kit for preparing an aqueous composition of the invention, wherein the kit comprises (i) a lyophilised composition of the invention, and (ii) aqueous material, wherein component (ii) is for reconstituting component (i) in order to provide the aqueous composition. Component (ii) is preferably sterile, non-pyrogenic, etc., as described above.

Thus the invention encompasses compositions in fully-lyophilised form, fully-aqueous form, and in a form ready for reconstitution to give an aqueous formulation.

To stabilise conjugates during lyophilisation, it is preferred to include a sugar alcohol (e.g. mannitol) or a disaccharide (e.g. sucrose or trehalose) e.g. at between 1µg/ml and 30µg/ml (e.g. about 25 µg/ml) in the composition. Lyophilisation in the presence of sucrose is preferred. Compositions of the invention may

thus include a sugar alcohol or a disaccharide, particularly where they are either in lyophilised form or have been reconstituted from lyophilised material.

Where a composition is in lyophilised form (or includes a lyophilised component) then the lyophilised material preferably does not include an aluminium adjuvant. If a final aqueous composition with an aluminium adjuvant is desired then the adjuvant should instead be present in the material used to reconstitute the lyophilised material (cf. Menjugate™).

The patient

Compositions of the invention are for protecting patients against meningococcal disease e.g. against meningitis, more preferably bacterial meningitis, and most preferably meningococcal meningitis.

The patient to be immunised will typically be a human. The human will generally be at least 1 month old e.g. at least 2 months old, at least 4 months old, at least 6 months old, at least 2 years old, at least 5 years old, at least 11 years old, at least 17 years old, at least 40 years old, at least 55 years old, etc. A preferred set of patients is in the age group 2-55 years old, and another preferred set of patients is in the age group 11-55 years old. A further preferred set of patients is less than 11 years old e.g. 2-11 years old. A further preferred set of patients is less than 2 years old e.g. less than 1 year old. The compositions of the invention are particularly useful for immunising patients who have already received the common carrier protein in a previous immunisation.

Before or at substantially the same time as receiving the composition of the invention, the patient may be immunised with one or more further vaccines. Other vaccines that may have been or may be administered include, but are not limited to: diphtheria antigens, such as a diphtheria toxoid; tetanus antigens, such as a tetanus toxoid; pertussis antigen(s), such as a whole cell/cellular pertussis vaccine ('Pw') or, preferably, an acellular pertussis vaccine ('Pa'); *Haemophilus influenzae* type B capsular saccharide, typically conjugated; hepatitis B surface antigen (HBsAg); poliovirus, such as an inactivated poliovirus vaccine (IPV) or an oral poliovirus vaccine (OPV); *Streptococcus pneumoniae* capsular saccharide, typically multivalent and conjugated; influenza virus; BCG; hepatitis A virus antigens; measles virus; mumps virus; rubella virus; varicella virus; etc. Further details on some of these further vaccines are given below.

The result of administering a composition of the invention is preferably that, for each administered serogroup, the patient raises a serum bactericidal antibody (SBA) response, with the increase in SBA titre (compared to the preimmunised patient before receiving the composition) being at least 4-fold, and preferably at least 8-fold. The SBA test is a standard correlate for meningococcal protection. Further details of serologic correlates for meningococcal vaccines are given in reference 147.

Further antigenic components of compositions used according to the invention

Compositions of the invention can be used for immunising patients against meningococcal disease and can be used separately from other vaccination components. In addition, however, compositions of the invention may be used in conjunction with other vaccine components. These other components may be administered separately from the compositions of the invention, but at substantially the same time, or the compositions of the invention may include these further components as part of a combination vaccine.

In addition to meningococcal conjugate antigens, therefore, compositions of the invention may optionally include one or more of the following further antigens:

1. A conjugated capsular saccharide from *H.influenzae* type B ('Hib') [e.g. chapter 14 of ref. 34]. The carrier protein for the conjugate may be CRM197, a diphtheria toxoid, a tetanus toxoid or an outer membrane complex of *N.meningitidis*. The saccharide moiety of the conjugate may be a polysaccharide

(e.g. full-length polyribosylribitol phosphate (PRP)), but it is preferred to depolymerise the capsular polysaccharides to form oligosaccharides (e.g. MW from ~1 to ~5 kDa). A preferred Hib conjugate comprises an oligosaccharide covalently linked to CRM197 via an adipic acid linker [148,149]. Administration of the Hib antigen to a patient preferably results in an anti-PRP antibody concentration of >0.15µg/ml, and more preferably >1µg/ml. Where a composition includes a Hib saccharide antigen, it preferably does not also include an aluminium hydroxide adjuvant. If the composition includes an aluminium phosphate adjuvant then the Hib antigen may be adsorbed to the adjuvant [150] or it may be nonadsorbed [15]. Prevention of adsorption can be achieved by selecting the correct pH during antigen/adjuvant mixing, an adjuvant with an appropriate point of zero charge, and an appropriate order of mixing for the various different antigens in a composition [151].

2. A conjugated capsular saccharide from *S.pneumoniae* [e.g. chapter 23 of ref. 34; refs. 152-154]. It is preferred to include saccharides from more than one serotype of *S.pneumoniae*. For example, mixtures of polysaccharides from 23 different serotype are widely used, as are conjugate vaccines with polysaccharides from between 5 and 11 different serotypes [155]. For example, PreVNar™ [156] contains antigens from seven serotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F) with each saccharide individually conjugated to CRM197 by reductive amination, with 2Mg of each saccharide per 0.5ml dose (4µg of serotype 6B), and with conjugates adsorbed on an aluminium phosphate adjuvant. Where pneumococcal conjugates are included in a compositions for use with the invention, the composition preferably includes at least serotypes 6B, 14, 19F and 23F.

3. A protein antigen from *Neisseria meningitidis* serogroup B [e.g. ref. 157].

4. A diphtheria antigen, such as a diphtheria toxoid [e.g. chapter 13 of ref. 34].

5. A tetanus antigen, such as a tetanus toxoid [e.g. chapter 27 of ref. 34].

6. A cellular or whole cell pertussis ('Pw') antigen [e.g. chapter 21 of ref. 34].

7. One or more acellular pertussis ('Pa') antigens [e.g. chapter 21 of ref. 34]. A Pa component will generally include one, two or three of the following well-characterised *B.pertussis* antigens: (1) pertussis toxoid ('PT'), detoxified either by chemical means or by site-directed mutagenesis e.g. the '9K/129G' mutant [158]; (2) filamentous haemagglutinin ('FHA'); (3) pertactin (also known as '69 kiloDalton outer membrane protein'). A Pa component may also include agglutinin 2 and/or agglutinin 3.

8. An antigen from hepatitis B virus, such as the surface ('HBsAg') and/or core antigens [e.g. refs. 159 & 164; chapter 16 of ref. 34], with surface antigen preferably being adsorbed onto an aluminium phosphate [160].

9. One or more poliovirus antigen(s) [e.g. 161, 162; chapter 24 of ref. 34] such as IPV. Inclusion of Mahoney strain, MEF-1 strain and Saukett strain is normal.

10. An antigen from hepatitis A virus, such as inactivated virus [e.g. 163, 164; chapter 15 of ref. 34]. The composition may include one or more (i.e. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10) of these further antigens. In other embodiments, the composition may specifically not include one or more of these further antigens.

Where present, these further antigens may or may not be adsorbed to an aluminium salt.

Where a diphtheria antigen is included in the mixture it is preferred also to include tetanus antigen and pertussis antigens. Similarly, where a tetanus antigen is included it is preferred also to include diphtheria and pertussis antigens. Similarly, where a pertussis antigen is included it is preferred also to include diphtheria and tetanus antigens.

Antigens in the mixture will typically be present at a concentration of at least 1 µg/ml each. In general, the concentration of any given antigen will be sufficient to elicit an immune response against that antigen. It is preferred that the protective efficacy of individual saccharide antigens is not removed by combining them, although actual immunogenicity (e.g. ELISA titres) may be reduced.

If meningococcal conjugates are being administered in a series of doses then none, some or all of the doses may include these extra antigens.

As an alternative to the compositions including one or more of these 10 additional components, the invention provides a kit comprising: (i) a composition of the invention, either in aqueous or lyophilised form; and (ii) a composition comprising one or more of these 10 additional components. Where component (i) is lyophilised then component (ii) is preferably in aqueous form and can be used to reconstitute (i).

Thus compositions of the invention may be sold for use on their own, may be sold for use in conjunction with other vaccine materials, or may be sold as part of a vaccination kit.

Medical treatments

The composition of the invention may be for use in a method for treating a patient, comprising administering to the patient an immunologically effective amount of a composition of the invention. The patient may either be at risk from the disease themselves or may be a pregnant woman ('maternal immunisation').

The invention also provides a composition of the invention, for use as a medicament (e.g. as an immunogenic composition or as a vaccine).

The invention also provides the use of at least two of: (a) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup A *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (b) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup C *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (c) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup W135 *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (d) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup Y *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein, in the manufacture of a medicament for immunising a patient against a disease caused by *Neisseria meningitidis*, **characterised in that** (1) at least two of said conjugates (a), (b), (c) and (d) use the same carrier protein ('the common carrier'), and (2) the medicament includes the common carrier in an unconjugated form at a concentration of less than 10 µg/ml.

Where a vaccine is for prophylactic use, the patient is preferably a child (e.g. a toddler or infant); where the vaccine is for therapeutic use, the patient is preferably an adult. A vaccine intended for children may also be administered to adults e.g. to assess safety, dosage, immunogenicity, etc.

One way of checking efficacy of therapeutic treatment involves monitoring meningococcal infection after administration of the composition of the invention. One way of checking efficacy of prophylactic treatment involves monitoring immune responses against an administered polypeptide after administration. Immunogenicity of compositions of the invention can be determined by administering them to test subjects, and serologic correlates for meningococcal vaccines are given in reference 147.

Compositions will generally be administered directly to a patient. Direct delivery may be accomplished by parenteral injection (e.g. subcutaneously, intraperitoneally, intravenously, intramuscularly, or to the interstitial space of a tissue), or by rectal, oral, vaginal, topical, transdermal, intranasal, ocular, aural, pulmonary or other mucosal administration. Intramuscular administration (e.g. to the thigh or the upper arm) is preferred. Injection may be via a needle (e.g. a hypodermic needle), but needle-free injection may alternatively be used. A typical intramuscular dose is 0.5 ml.

Meningococcal conjugates from multiple serogroups are administered in admixture within a single composition. The composition may be administered as a single dose, or may be administered more than once in a multiple dose schedule. Multiple doses may be used in a primary immunisation schedule and/or in a booster immunisation schedule. A primary dose schedule may be followed by a booster dose schedule of the meningococcal conjugates. Suitable timing between priming doses (e.g. between 4-16 weeks), and between priming and boosting, can be routinely determined.

The invention may be used to elicit systemic and/or mucosal immunity.

Specific compositions of the invention

Preferred embodiments of the invention include:

1. An aqueous composition comprising meningococcal conjugates from serogroups C, W135 and Y, with a CRM197 carrier for each. The saccharides are linked to the carrier using an adipic acid linker. The concentration of unconjugated CRM197 is $<5 \mu\text{g/ml}$. The concentration of each conjugate (measured as saccharide) is about 10Mg/ml. The composition includes an aluminium phosphate adjuvant, with no step of adsorption to the adjuvant during preparation. The composition includes sodium chloride, sodium phosphate (monobasic & dibasic, for buffering) and small amounts of polysorbate 80. The composition is for intramuscular injection, or may be used to reconstitute a lyophilised serogroup A conjugate.
2. The aqueous composition arising from reconstitution of a lyophilised serogroup A conjugate with the composition of embodiment 1 above. The serogroup A conjugate also has a CRM197 carrier. After reconstitution, the serogroup A conjugate may be present at about $10\mu\text{g/ml}$ or about $20\mu\text{g/ml}$ (depending on dilution factor). After reconstitution, the concentration of unconjugated CRM197 remains $<5 \mu\text{g/ml}$.
3. An aqueous composition comprising meningococcal conjugates from serogroups A and C, with a H.influenzae protein D carrier for both, and with the saccharides linked to the carrier using CDAP chemistry. The concentration of unconjugated protein D is $<10 \mu\text{g/ml}$. The composition also includes a H.influenzae type b conjugate, with the Hib saccharide being conjugated to a tetanus toxoid carrier protein. The concentration of each of the three conjugates (measured as saccharide) is about $10\mu\text{g/ml}$. The composition includes no aluminium salt adjuvant. The composition includes sucrose. The pH of the composition is between 6 and 6.5 e.g. about 6.1. The composition is for lyophilisation.
4. A lyophilised composition comprising meningococcal conjugates from serogroups A and C, with a H.influenzae protein D carrier for both, and with the saccharides linked to the carrier using CDAP chemistry. The concentration of unconjugated protein D is $<10 \mu\text{g/ml}$. The composition also includes a H.influenzae type b conjugate, with the Hib saccharide being conjugated to a tetanus toxoid carrier protein. The composition includes no aluminium salt adjuvant. The composition includes sucrose. The composition reconstituted with other vaccine components, particularly non-meningococcal vaccine components.
5. The aqueous composition arising from reconstitution of the composition of embodiment 4 above with a vaccine composition comprising diphtheria, tetanus and pertussis antigens, and optionally further comprising HBsAg. The reconstituting vaccine will include aluminium hydroxide and/or phosphate adjuvants.
6. An aqueous composition comprising meningococcal conjugates from serogroups A, C, W135 and Y, with a diphtheria toxoid carrier for each. The saccharides may be linked to the carrier using an adipic acid linker. The concentration of unconjugated Dt is $<5 \mu\text{g/ml}$. The concentration of each conjugate (measured

as saccharide) is about 8µg/ml. The composition includes no aluminium salts. The composition is for intramuscular injection.

General

The term "comprising" encompasses "including" as well as "consisting" e.g. a composition "comprising" X may consist exclusively of X or may include something additional e.g. X + Y.

The term "about" in relation to a numerical value x means, for example, x10%.

The word "substantially" does not exclude "completely" e.g. a composition which is "substantially free" from Y may be completely free from Y. Where necessary, the word "substantially" may be omitted from the definition of the invention.

Concentrations of common carrier are given above in the units of "µg/ml" (micrograms per millilitre) but, in an alternative and parallel set of definitions, these µg/ml concentrations may be replaced by concentrations measured in the units "Lf/ml" (flocculation units, or the "limit of flocculation" [165]), which is a functional unit for quantifying tetanus and diphtheria toxoids. Numerical values will be divided by 3 (i.e. 3 µg/ml would become 1 Lf/ml) and, where necessary, rounded up to the nearest integer (i.e. 10 µg/ml would become 4 Lf/ml) in this alternative set of definitions. This alternative is given here purely for reasons of convenience, and should not have any influence on the invention when carrier concentrations are given in µg/ml

MODES FOR CARRYING OUT THE INVENTION

Reduction in anti-serogroup C response in presence of unconjugated carrier protein

NeisVac-C™ includes serogroup C (OAc-) capsular saccharide conjugated to a tetanus toxoid carrier, with an aluminium hydroxide adjuvant, and with a protein:saccharide weight ratio of ~2:1. This vaccine was administered to children aged 3-6 or 13-18, either alone or with simultaneous administration of unconjugated tetanus and diphtheria toxoids, as described in reference 13. Specific IgG GMCs were measured by OAc+ ELISA, by OAc- ELISA, and by highavidity ELISA, and rSBA GMTs were also measured (against strain C11) [13]. Results in the two groups of patients were as follows, relative to results in patients who did not receive the Tt/Dt vaccine at the same time:

Extra Tt	OAc+ ELISA GMC	OAc- ELISA GMC	OAc+ hi-av ELISA GMC	RSBA GMT
-	100%	100%	100%	100%
+	82%	62%	51%	50%

The effect of unconjugated Tt on the immune response is clear from these results. To avoid this effect in vaccines comprising more than one meningococcal conjugate then, according to the invention, the level of unconjugated carrier is kept below a threshold level.

Combined meningococcal conjugates

Mixtures of meningococcal conjugates for serogroups A+C, C+W+Y or A+C+W+Y can be prepared as described in references 7, 8 and 15. These vaccines have either CRM197, H.influenzae protein D or

diphtheria toxoid (Dt) as the carrier protein, covalently linked to the saccharides. With conjugates manufactured using essentially the method of reference 8, the following was performed.

For serogroup A, the purified dried polysaccharide was hydrolysed to give an average degree of polymerization (avDP) of 10-11. To remove long polysaccharides, 30kDa ultrafiltration was used. Q sepharose chromatography was then used to remove short saccharide fragments. Saccharides were subjected to reductive amination, followed by 3 kDa ultrafiltration to remove low MW impurities. The aminated saccharides were concentrated and then activated using the bis N-hydroxysuccinimide ester of adipic acid. This material is suitable for conjugate preparation. The activated ester is mixed with purified CRM197 carrier at a molar saccharide excess of 13:1, with carrier at 45µg/ml in 0.1M sodium phosphate buffer (pH 7.2). Conjugation is performed at room temperature with magnetic stirring for between 8 and 24 hours. The reaction is stopped by adding NH₄Cl (0.1M final concentration), and the solution is then diluted with 10 mM sodium phosphate pH 7.2. These conditions ensure efficient conjugation and minimise the level of unreacted carrier protein that remains. According to the invention, any remaining unreacted material is diligently removed, with further steps being performed within 2 hours of the dilution mentioned above. Ultrafiltration with a 30kDa cassette is performed, with 10 mM sodium phosphate (pH 7.2), for up to 4 hours.

For serogroup C, essentially the same process was used, except: initial hydrolysis was taken to give an avDP between 7 and 16; the conjugation reaction took place for 14-22 hours at room temperature; an additional step was inserted between the conjugation and ultrafiltration steps, with conjugate being purified using hydrophobic interaction chromatography (Phenyl Sepharose fast flow column; 1M ammonium sulphate, 10 mM phosphate buffer pH 7.2; elution by adding buffer with no ammonium sulphate); and the ultrafiltration used a 10kDa cutoff.

For serogroups W135 and Y, essentially the same processes were used as for serogroup A, except: initial hydrolysis gave an avDP of 20; molar saccharide excess of 12:1.

By these processes, unconjugated carrier levels of less than 1µg (measured relative to a total CRM197 content of 50µg) can routinely be achieved for each conjugate.

The four bulk conjugates can be combined in order to give compositions of the invention.

In clinical trial V59P2, conducted in Finland and Germany with 620 subjects aged 12-16 months, five formulations of these mixed conjugates were tested. The doses for each serogroup saccharide, expressed as Mg saccharide mass per 0.5ml dose, were as follows after mixing and dilution:

Group	MenA	MenC	MenW135	MenY
1	10	10	10	10
2	0	10	10	10
3	10	5	5	5
4	5	5	5	5
5	2.5	2.5	2.5	2.5

The vaccines included an aluminium phosphate adjuvant [8]. Unconjugated CRM197 was present at less than 2µg/ml in the vaccines.

Subjects received an injection at time zero, and 25% of the subjects then received a second dose of the vaccine 4 weeks later.

Sera of patients were collected 1 month after vaccine administration and were tested in a SBA assay against N.meningitidis from each serogroup, using human complement. SBA titre increase relative to time

zero sera was assessed, with criteria being $\geq 1:4$ and $\geq 1:8$. Anti-capsule titres (GMT) were also measured for each serogroup. Results are shown in Table I below.

Thus the trivalent and tetravalent vaccines were both immunogenic in toddlers. The conjugates are immunogenic at saccharide doses as low as 2.5µg per conjugate. The immune response are boostable, with large SBA titre increases after the second dose. No evidence of carrier suppression was seen in this trial.

It will be understood that the invention is described above by way of example only and modifications may be made while remaining within the scope of the invention, which is defined by the appended claims.

TABLE 1 - Results of trial V59P2

Group	A	C	W135	Y
	GMT (1 month after 1 dose)			
1	3.9	6.4	7.1	8.9
2	2	6.1	8.3	8.5
3	5.7	5.2	6.9	12
4	3.8	4.5	7.0	9.6
5	3.9	5.3	7.0	12
	GMT (1 month after 2 doses)			
1	27	89	22	37
2	2	80	20	57
3	29	76	28	58
4	14	47	20	35
5	17	71	23	52
	% patients with SBA $\geq 1:4$ (1 month after 1 dose)			1
33	56	57	58	2
0	57	60	61	3
55	49	53	70	4
37	42	54	64	5
40	51	57		67
	% patients with SBA $\geq 1:4$ (1 month after 2 doses)			

1	100	100	96	96
2	0	100	73	92
3	91	96	95	95
4	84	96	88	96
5	80	100	80	92
	% patients with SBA \geq1:8 (1 month after 1 dose)			
1	25	44	46	48
2	0	40	50	49
3	39	34	45	64
4	23	30	44	51
5	26	35	40	60
	% patients with SBA \geq1:8 (1 month after 2 doses)			
1	92	100	85	93
2	0	100	64	92
3	87	96	95	82
4	60	92	77	92
5	72	92	72	88

REFERENCE

[1] Baklaic et al. (1983) Infect. Immun. 42:599-604. [2] Armand et al. (1982) J. Biol. Stand. 10:335-339. [3] Cadoz et al. (1985) Vaccine 3:340-342. [4] Jones (2001) Curr Opin Investig Drugs 2:47-49. [5] Costantino et al. (1992) Vaccine 10:691-8. [6] Lieberman et al. (1996) JAMA 275:1499-503. [7] WO02/058737. [8] WO03/007985. [9] Rennels et al. (2002) Pediatr Infect Dis J 21:978-979. [10] Campbell et al. (2002) J Infect Dis 186:1848-1851. [11] Herzenberg et al. (1980) Nature 285: 664-667. [12] Dagan et al. (1998) Infect Immun 66:2093-2098. [13] Burrage et al. (2002) Infect Immun 70:4946-4954. [14] Reddin et al. (2001) FEMS Immunol Med Microbiol 31:153-162. [15] WO02/00249. [16] EP-B-0831901. [17] Ramsay et al. (2001) Lancet 357(9251):195-196. [18] Lindberg (1999) Vaccine 17 Suppl 2:S28-36. [19] Buttery & Moxon (2000) J R Coll Physicians Lond 34:163-168. [20] Ahmad & Chapnick (1999) Infect Dis Clin North Am 13:113-33, vii. [21] Goldblatt (1998) J. Med Microbiol. 47:563-567. [22] European patent 0477508. [23] US patent 5,306,492. [24] WO98/42721. [25] Dick et al. in Conjugate Vaccines (eds. Cruse et al.) Karger, Basel, 1989, 10:48-114. [26] Chapter 10 of Vaccine Protocols (2nd edition, 2003). ISBN: 1-59259-399-2. [27] Hermanson Bioconjugate Techniques, Academic Press, San Diego (1996) ISBN: 0123423368. [28] WO99/42130 [29] US patent 4,711,779. [30] WO03/080678. [31] Glode et al. (1979) J

Infect Dis 139:52-56 [32] WO94/05325; US patent 5,425,946. [33] United Kingdom patent application 0323103.2. [34] Vaccines. (eds. Plotkin & Orenstein). 4th edition, 2004, ISBN: 0-7216-9688-0. [35] US patent 4,709,017. [36] WO93125210. [37] US patent 5,917,017. [38] WO00/48638. [39] Del Guidice et al. (1998) *Molecular Aspects of Medicine* 19:1-70. [40] Anonymous (Jan 2002) *Research Disclosure*, 453077. [41] Anderson (1983) *Infect Immun* 39(1):233-238. [42] Anderson et al. (1985) *J Clin Invest* 76(1):52-59. [43] EP-A-0372501. [44] EP-A-0378881. [45] EP-A-0427347. [46] WO93/17712 [47] WO94/03208. [48] WO98/58668. [49] EP-A-0471177. [50] WO91/01146 [51] Falugi et al. (2001) *Eur J Immunol* 31:3816-3824. [52] EP-A-0594610. [53] Ruan et al. (1990) *J Immunol* 145:3379-3384. [54] WO00/56360. [55] Kuo et al. (1995) *Infect Immun* 63:2706-13. [56] WO02/091998. [57] WO01/72337 [58] WO00/61761. [59] Lees et al. (1996) *Vaccine* 14:190-198. [60] WO95/08348. [61] US patent 4,882,317 [62] US patent 4,695,624 [63] Porro et al. (1985) *Mol Immunol* 22:907-919. [64] EP-A-0208375 [65] WO00/10599 [66] Gevert et al. *Med. Microbiol. Immunol*, 165 : 171-288 (1979). [67] US patent 4,057,685. [68] US patents 4,673,574; 4,761,283; 4,808,700. [69] US patent 4,459,286. [70] US patent 4,965,338 [71] US patent 4,663,160. [72] US patent 4,761,283 [73] US patent 4,356,170 [74] Lamb et al. (2000) *Dev Biol (Basel)* 103:251-258. [75] Lamb et al. (2000) *Journal of Chromatography A* 894:311-318. [76] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20th ed. ISBN: 0683306472. [77] Almeida & Alpar (1996) *J. Drug Targeting* 3:455-467. [78] Agarwal & Mishra (1999) *Indian J Exp Biol* 37:6-16. [79] *Vaccine Design...* (1995) eds. Powell & Newman. ISBN: 030644867X. Plenum. [80] WO00/23105. [81] WO90/14837. [82] US patent 5,057,540. [83] WO96/33739. [84] EP-A-0109942. [85] WO96/11711. [86] WO00/07621. [87] Barr et al. (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:247-271. [88] Sjolander et al. (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:321-338. [89] Niikura et al. (2002) *Virology* 293:273-280. [90] Lenz et al. (2001) *J Immunol* 166:5346-5355. [91] Pinto et al. (2003) *J Infect Dis* 188:327-338. [92] Gerber et al. (2001) *Virol* 75:4752-4760. [93] WO03/024480 [94] WO03/024481 [95] Gluck et al. (2002) *Vaccine* 20:B10-B16. [96] EP-A-0689454. [97] Johnson et al. (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9:2273-2278. [98] Evans et al. (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:219-229. [99] Meraldi et al. (2003) *Vaccine* 21:2485-2491. [100] Pajak et al. (2003) *Vaccine* 21:836-842. [101] Kandimalla et al. (2003) *Nucleic Acids Research* 31:2393-2400. [102] WO02/26757. [103] WO99/62923. [104] Krieg (2003) *Nature Medicine* 9:831-835. [105] McCluskie et al. (2002) *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 32:179-185. [106] WO98/40100. [107] US patent 6,207,646. [108] US patent 6,239,116. [109] US patent 6,429,199. [110] Kandimalla et al. (2003) *Biochemical Society Transactions* 31 (part 3):654-658. [111] Blackwell et al. (2003) *J Immunol* 170:4061-4068. [112] Krieg (2002) *Trends Immunol* 23:64-65. [113] WO01/95935. [114] Kandimalla et al. (2003) *BBRC* 306:948-953. [115] Bhagat et al. (2003) *BBRC* 300:853-861. [116] WO03/035836. [117] WO95/17211. [118] WO98/42375. [119] Beignon et al. (2002) *Infect Immun* 70:3012-3019. [120] Pizza et al. (2001) *Vaccine* 19:2534-2541. [121] Pizza et al. (2000) *Int J Med Microbiol* 290:455-461. [122] Scharton-Kersten et al. (2000) *Infect Immun* 68:5306-5313. [123] Ryan et al. (1999) *Infect Immun* 67:6270-6280. [124] Partidos et al. (1999) *Immunol Lett* 67:209-216. [125] Peppoloni et al. (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:285-293. [126] Pine et al. (2002) *J Control Release* 85:263-270. [127] Domenighini et al. (1995) *Mol Microbiol* 15:1165-1167. [128] WO99/40936. [129] WO99/44636. [130] Singh et al (2001) *J Cont Release* 70:267-276. [131] WO99/27960. [132] US patent 6,090,406 [133] US patent 5,916,588 [134] EP-A-0626169. WO99/52549. [136] WO01/21207. [137] WO01/21152. [138] Andrianov et al. (1998) *Biomaterials* 19:109-115. [139] Payne et al. (1998) *Adv Drug Delivery Review* 31:185-196. [140] Stanley (2002) *Clin Exp Dermatol* 27:571-577. [141] Jones (2003) *Curr Opin Investig Drugs* 4:214-218. [142] WO99/11241. [143] WO94/00153. [144] WO98/57659. [145] European patent applications 0835318, 0735898 and 0761231. [146] WO03/009869. [147] Balmer & Borrow (2004) *Expert Rev Vaccines* 3:77-87. [148] Kanra et al. (1999) *The Turkish Journal of Paediatrics* 42:421-427. [149] Ravenscroft et al. (2000) *Dev Biol (Basel)* 103: 35-47. [150] WO97/00697. [151] WO96/37222; US patent 6,333,036. [152] Watson (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:331-332. [153] Rubin (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:269-285,

v. [154] Jedrzejewski (2001) *Microbiol Mol Biol Rev* 65:187-207. [155] Zielen et al. (2000) *Infect. Immun.* 68:1435-1440. [156] Darkes & Plosker (2002) *Paediatr Drugs* 4:609-630. [157] WO2004/032958 [158] Podda et al. (1991) *Vaccine* 9:741-745. [159] Gerlich et al. (1990) *Vaccine* 8 Suppl:S63-68 & 79-80. [160] WO93/24148. [161] Sutter et al. (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:287-308. [162] Zimmerman & Spann (1999) *Am Fam Physician* 59:113-118, 125-126. [163] Bell (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:1187-1188. [164] Iwarson (1995) *APMIS* 103:321-326. [165] Lyng & Betzon (1987) *J Biol Stand* 15:27-37.

Claims

1. A composition for immunising a patient against a disease caused by *Neisseria meningitidis* comprising at least two of: (a) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup A *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (b) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup C *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (c) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup W135 *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (d) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup Y *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein, **characterised in that** (1) at least two of said conjugates (a), (b), (c) and (d) use the same carrier protein ('the common carrier'), and (2) the composition includes the common carrier in an unconjugated form, wherein the concentration of the unconjugated common carrier is less than 10 Mg/ml.
2. The composition of claim 1, comprising a conjugate from both of serogroups A and C.
3. The composition of claim 1 or claim 2, comprising a conjugate from all of serogroups A, C, W135 and Y.
4. The composition of any preceding claim, wherein each of the meningococcal conjugates is conjugated to a common carrier selected from: diphtheria toxoid; tetanus toxoid; CRM197; and protein D from *H.influenzae*.
5. The composition of claim 4, wherein the common carrier is diphtheria toxoid.
6. The composition of claim 4, wherein the common carrier is *Hinfluenzae* protein D.
7. The composition of any preceding claim, wherein the mass of each serogroup's saccharide is between 2 and 10 µg.
8. The composition of any preceding claim, wherein the mass of each serogroup's saccharide is within +10% of each .
9. The composition of any preceding claim, wherein the concentration of the unconjugated common carrier is less than 2 µg/ml.
10. The composition of any preceding claim, wherein the total concentration of common carrier in the composition is less than 100µg/ml.
11. The composition of any preceding claim, formulated for intramuscular injection.
12. The composition of any preceding claim, further comprising an aluminium hydroxide and/or aluminium phosphate adjuvant.

13. The composition of any preceding claim, wherein the composition does not include any mercurial material.

14. The composition of any preceding claim, further comprising one or more of the following further antigens: (i) a conjugated capsular saccharide from *Haemophilus influenzae* type B; (ii) a conjugated capsular saccharide from *Streptococcus pneumoniae*; (iii) a protein antigen from *N.meningitidis* serogroup B; (iv) a diphtheria antigen; (v) a tetanus antigen; (vi) a cellular or whole cell pertussis antigen; (vii) one or more acellular pertussis antigens; (viii) an antigen from hepatitis B virus; (ix) one or more poliovirus antigen(s); (x) an antigen from hepatitis A virus.

15. The composition of any preceding claim, in aqueous form.

16. The composition of any preceding claim, in lyophilised form.

17. The composition of any preceding claim, comprising a sugar alcohol or sucrose.

18. A vial containing the composition of any preceding claim.

19. A syringe containing the composition of any preceding claim.

20. A kit for preparing the composition of any one of claims 1 to 15, wherein the kit comprises at least one meningococcal conjugate in lyophilised form and at least one meningococcal conjugate in aqueous form.

21. A kit for preparing the composition of any one of claims 1 to 15, wherein the kit comprises (i) the lyophilised composition of claim 16, and (ii) aqueous material, wherein component (ii) is for reconstituting component (i) in order to provide the aqueous composition.

22. A kit comprising: (i) the composition of any one of claims 1 to 17; and (ii) a composition comprising one or more of the antigens (i) to (x) as defined in claim 14.

23. A process for preparing a composition for immunising a patient against a disease caused by *Neisseria meningitidis*, comprising the steps of:

(1) preparing at least two of: (a) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup A *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (b) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup C *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (c) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup W135 *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein; (d) a conjugate of (i) the capsular saccharide of serogroup Y *N.meningitidis* and (ii) a carrier protein, wherein at least two of said conjugates (a), (b), (c) and (d) use the same carrier protein ('the common carrier'); and (2) mixing the at least two conjugates prepared in (1), to give a composition that includes the common carrier in an unconjugated form, wherein the concentration of the unconjugated common carrier is less than 10 µg/ml.

24. A process for preparing a composition for immunising a patient against a disease caused by *Neisseria meningitidis*, comprising the steps of:

(1) selecting n different meningococcal serogroups from the group consisting of A, C, W135 and Y, where the value of n is 2, 3 or 4, and then, for each of the n chosen serogroups, preparing a conjugate of (i) the capsular saccharide from that serogroup and (ii) a carrier protein, where each of the n conjugates uses the

same carrier protein ('the common carrier'); and (2) mixing the n conjugates prepared in step (1), to give a composition that includes the common carrier in an unconjugated form, wherein the concentration of the unconjugated common carrier is less than 10 µg/ml.

25. The process of claim 24, wherein the value of n is 2 or 4.

26. The process of any one of claims 23 to 25, further comprising one or more steps of measuring the amount of unconjugated common carrier.

27. The process of claim 26, comprising a measurement step before mixing of the conjugates and/or a measurement step after mixing the conjugates.

28. A process for assessing the suitability of a composition for vaccine manufacture and/or human administration, comprising the performing steps (1) and (2) of any one of claims 23 to 27, and further comprising the step of: (3) measuring the concentration of unconjugated common carrier in the composition; and either (4-i) if the concentration of unconjugated carrier is <10µg/ml, accepting the composition for further vaccine manufacture, and/or for administration to humans; or (4-ii) if the concentration of unconjugated carrier is ≥10µg/ml, rejecting the composition.

ANEXO E

Patente 1_TC

Resumo

“CONJUGADOS MENINGOCÓCICOS COMBINADOS COM PROTEÍNA TRANSPORTADORA COMUM”

A supressão epitópica induzida pela proteína transportadora é um problema com particular relevância quando se administra, em simultâneo, vários conjugados com a mesma proteína transportadora. Para evitar a supressão, a invenção minimiza a quantidade de proteína transportadora não conjugada presente numa vacina. A invenção apresenta uma composição para a imunização de uma paciente contra uma doença causada por *Neisseria meningitidis*, em que (1) a composição compreende conjugados para pelo menos dois dos quatro serogrupos de meningococos A, C, W135 e Y, em que pelo menos dois dos conjugados

possuem uma proteína transportadora comum; e (2) a composição inclui a proteína transportadora comum na forma não conjugada numa concentração inferior a 10 µg/ml.

Descrição

“CONJUGADOS MENINGOCÓCICOS COMBINADOS COM PROTEÍNA TRANSPORTADORA COMUM”

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a vacinas contra *Neisseria meningitidis*. Em particular, refere-se a vacinas à base de sacarídeos capsulares conjugados derivados de vários serogrupos de meningococos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Foram identificados doze serogrupos de *N. meningitidis* (A, B, C, H, I, K, L, 29E, W135, X, Y e Z) com base no polissacarídeo capsular do organismo. O grupo A é o agente patogénico implicado com maior frequência na doença epidémica na África subsaariana. Os serogrupos B e C são responsáveis pela grande maioria dos casos nos Estados Unidos da América e na maioria dos países desenvolvidos. Os serogrupos W135 e Y são responsáveis pelos restantes casos nos Estados Unidos da América e países desenvolvidos.

Uma vacina bivalente de polissacarídeos capsulares derivados dos serogrupos A e C está disponível com a marca comercial Mencevax AC™ e misturas tetravalentes dos sacarídeos provenientes dos serogrupos A, C, Y e W135 estão disponíveis com as marcas comerciais Mencevax ACWY™ e Menomune™ [1-3]. Embora eficazes em adolescentes e adultos, estas vacinas induzem uma fraca resposta imunológica e um curto período de protecção, uma vez que os polissacarídeos não conjugados são antigénios independentes de células T que induzem uma resposta imunológica fraca que não pode ser reforçada.

Para abordar o problema da fraca imunidade dos sacarídeos capsulares têm sido desenvolvidas vacinas conjugadas nas quais os sacarídeos se encontram ligados a proteínas transportadoras. Foram aprovadas, para uso humano, vacinas conjugadas contra o serogrupo C, nas quais se incluem as vacinas Menjugate™ [4], Meningitec™ e NeisVac-C™. Foram igualmente testadas vacinas conjugadas compostas por misturas derivadas dos serogrupos A e C [5,6] e foram relatadas vacinas conjugadas compostas por misturas derivadas dos serogrupos A, C, W135 e Y [7-10].

Embora as vacinas conjugadas polivalentes sejam semelhantes às vacinas polissacarídeas polivalentes, existem algumas diferenças importantes. Em particular, a inclusão de uma proteína transportadora nas misturas das vacinas conjugadas apresenta novos riscos, especificamente no que diz respeito à supressão epitópica induzida pela proteína transportadora (ou como é geralmente conhecida em inglês: *carrier suppression*, “supressão pela proteína transportadora”) i.e. o fenómeno através do qual a imunização de um animal com uma proteína transportadora impede esse mesmo animal de mais tarde desencadear uma resposta imunológica contra um epítipo antigénico que se encontra presente nessa proteína transportadora [11]. Esta questão tem particular relevância nos casos em que vários conjugados contendo a mesma proteína transportadora são administrados simultaneamente [12].

A supressão pela proteína transportadora tem sido investigada no caso de conjugados meningocócicos monovalentes [13], e tem sido realizado algum trabalho relativamente a conjugados meningocócicos polivalentes. Por exemplo, a referência 14 sugere que fimbrias da bactéria *Bordetella pertussis* deveriam ser utilizadas como o componente transportador de modo a evitar supressão pela proteína transportadora em vacinas conjugadas multivalentes e a referência 15 sugere que se deveria abordar a questão da

supressão pela proteína transportadora usando-se mais do que um tipo de proteína transportadora na vacina, preferindo-se a proteína D de *H. influenzae* e/ou o toxóide tetânico (Tt).

A invenção tem como objectivo fornecer vacinas adicionais que incluem sacarídeos capsulares conjugados derivados de vários serogrupos meningocócicos, mas que evitam o risco de supressão epitópica induzida pela proteína transportadora.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Ao contrário da abordagem para evitar a supressão pela proteína transportadora sugerida na referência 15, a saber, o uso de mais do que um tipo de proteínas transportadoras diferentes, a invenção utiliza o mesmo tipo de proteína transportadora (uma “proteína transportadora comum”) para vários conjugados, o que simplifica o fabrico da vacina a uma escala comercial. No entanto, a escolha de uma proteína transportadora comum aumenta as probabilidades de supressão pela proteína transportadora. As vacinas são geralmente preparadas mediante a mistura de conjugados individuais que foram preparados em soluções padrão concentradas em separado e cada solução padrão incluirá geralmente uma quantidade residual de proteína transportadora não conjugada derivada da reacção de conjugação. A proteína transportadora não conjugada pode provocar a supressão pela proteína transportadora e se cada solução padrão concentrada inclui uma quantidade x de proteína transportadora não conjugada, então uma mistura tetravalente irá incluir uma quantidade $4x$ da proteína transportadora não conjugada. Quando a supressão pela proteína transportadora ocorre apenas quando um determinado limiar da proteína transportadora se encontra presente (p. ex: apenas quando o nível da proteína transportadora não conjugada é suficientemente elevado para saturar as células B e/ou T relevantes ou apenas quando é suficientemente elevado para estimular as células T supressoras relevantes) então o nível $4x$ pode resultar numa supressão, ainda que o nível de cada conjugado em separado seja inferior ao limiar e não cause supressão se administrado isoladamente.

A escolha de uma proteína transportadora comum para vacinas multivalentes aumenta, portanto, os riscos de supressão pela proteína transportadora significativamente em comparação com a vacina monovalente ou em comparação com conjugados que usam proteínas transportadoras diferentes. Para compensar o aumento do risco, a invenção controla a quantidade de proteína transportadora não conjugada presente numa vacina. Ainda que o potencial de supressão pela proteína transportadora seja abordado nas referências 13 e 15 onde se foca a natureza da(s) proteína(s) transportadora(s) utilizada(s) para os sacarídeos meningocócicos, a invenção foca-se, ao invés, na quantidade de proteína transportadora que é utilizada e, mais precisamente, na quantidade que se encontra presente na forma não conjugada. Mediante a minimização da quantidade de proteína transportadora não conjugada presente numa vacina pode evitar-se a supressão pela proteína transportadora, mesmo quando se utiliza uma proteína transportadora comum.

A inclusão de proteína transportadora não conjugada em vacinas conjugadas foi já considerada antes [16], mas a concentração de proteína transportadora não conjugada (toxóide tetânico) neste estudo anterior consistia em cerca de 10 Lf/dose. Com uma dose de 0,5ml e usando um factor de conversão de 1 Lf = 3 μ g [12], estas vacinas continham cerca de 60 μ g/ml de proteína transportadora não conjugada. A referência 16 não tinha como objectivo evitar a supressão pela proteína transportadora.

Por conseguinte, a invenção fornece uma composição para imunizar um paciente contra uma doença causada por *Neisseria meningitidis*, compreendendo pelo menos dois dos seguintes: (a) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo A de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (b) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo C de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (c) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo W135 de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (d) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo Y de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora, **caracterizado por** (1) pelo menos dois dos conjugados referidos em (a), (b), (c) e (d) utilizarem a mesma proteína transportadora (“a proteína transportadora comum”) e (2) a composição

incluir a proteína transportadora comum numa forma não conjugada, em que a concentração da proteína transportadora comum não conjugada é inferior a 10 µg/ml.

A invenção também fornece um processo para a preparação de uma composição para imunizar um paciente contra uma doença causada por *Neisseria meningitidis*, compreendendo as seguintes etapas:

(1) preparar pelo menos dois dos seguintes: (a) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo A de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (b) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo C de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (c) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo W135 de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (d) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo Y de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora, em que pelo menos dois dos conjugados referidos em (a), (b), (c) e (d) utilizam a mesma proteína transportadora (“a proteína transportadora comum”); e

(2) misturar os pelo menos dois conjugados preparados em (1),

para obter-se uma composição que inclui a proteína transportadora comum numa forma não conjugada em que a concentração da proteína transportadora comum não conjugada é inferior a 10 µg/ml.

O processo pode incluir uma ou mais etapas de medição da quantidade de proteína transportadora comum não conjugada. Essas medições podem ser realizadas nos conjugados em separado antes de serem misturados e/ou nos conjugados combinados após a mistura. Um conjugado individual pode ser rejeitado ou seleccionado para a mistura com base nos resultados dessas medições e a composição final pode, da mesma forma, ser rejeitada ou seleccionada para ser disponibilizada aos médicos com base nos resultados dessas mesmas medições.

A invenção também fornece um processo para a preparação de uma composição para imunizar um paciente contra uma doença causada por *Neisseria meningitides*, compreendendo as seguintes etapas: (a) seleccionar n serogrupos meningocócicos diferentes a partir do grupo que consiste nos serogrupos A, C, W135 e Y, sendo o valor de n igual a 2, 3 ou 4; (b) preparar, para cada um dos n serogrupos escolhidos, um conjugado de (i) sacarídeo capsular desse serogrupo e (ii) uma proteína transportadora, em que cada um dos n conjugados utiliza a mesma proteína transportadora (“a proteína transportadora comum”); e (c) misturar os n conjugados preparados na etapa (b) de modo a produzir uma composição que inclui a proteína transportadora comum numa forma não conjugada, em que a concentração da proteína transportadora comum não conjugada é inferior a 10 µg/ml. O valor de n é preferencialmente 4, para que a invenção forneça um processo para a preparação de uma composição para imunizar um paciente contra uma doença causada por *Neisseria meningitides*, compreendendo as seguintes etapas: (a) preparar para cada um dos serogrupos meningocócicos A, C, W135 e Y um conjugado de (i) sacarídeo capsular desse serogrupo e (ii) uma proteína transportadora, sendo que cada um dos quatro conjugados utiliza a mesma proteína transportadora; e (b) misturar os conjugados de modo a produzir uma composição que inclui a proteína transportadora comum numa forma não conjugada, em que a concentração da proteína transportadora comum não conjugada é inferior a 10 µg/ml.

Tal como anteriormente, este processo pode incluir uma ou mais etapas de medição da quantidade da proteína transportadora comum não conjugada, antes e/ou depois de se efectuar a mistura descrita na etapa (b).

Os conjugados

A conjugação é utilizada para aumentar a imunogenicidade dos sacarídeos, uma vez que os converte de antígenos independentes de células T em antígenos dependentes de células T, permitindo assim a indução da memória imunológica. A conjugação é particularmente útil em vacinas pediátricas [p. ex. referência 17] e é uma técnica bem conhecida [p. ex. revista nas referências 18 a 27].

A composição da invenção inclui pelo menos dois (i.e. 2, 3 ou 4) dos seguintes conjugados meningocócicos: (a) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo A de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (b) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo C de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (c) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo W135 de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (d) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo Y de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora.

De entre estes conjugados, pelo menos dois (i.e. 2, 3 ou 4) usam uma proteína transportadora comum. Isto não quer dizer que uma única molécula conjugada inclui sacarídeos de mais do que um serogrupo (*cf.* referências 28 e 29). Ao invés, uma única molécula conjugada conterá sacarídeos de um único serogrupo, mas o mesmo tipo de proteína transportadora é utilizada para cada serogrupo diferente. Numa única molécula conjugada, no entanto, pode existir mais do que um tipo de sacarídeo (p. ex: fragmentos de diferentes comprimentos), mas estes serão derivados de um único serogrupo. Como exemplo da utilização de uma proteína transportadora comum, uma amostra de proteína pode ser dividida em quartos, sendo cada um dos quartos depois utilizado para preparar um conjugado mediante a utilização de fragmentos de sacarídeos capsulares de um único serogrupo e os conjugados podem ser então misturados de modo a produzir um conjugado tetravalente com uma proteína transportadora comum.

Os sacarídeos capsulares são escolhidos de entre os serogrupos meningocócicos A, C, W135 e Y de modo a que as composições incluam sacarídeos de 2, 3 ou da totalidade desses quatro serogrupos. Composições específicas compreendem sacarídeos dos: serogrupos A e C; serogrupos A e W135; serogrupos A e Y; serogrupos C e W135; serogrupos C e Y; serogrupos W135 e Y; serogrupos A e C e W135; serogrupos A e C e Y; serogrupos A e W135 e Y; serogrupos C e W135 e Y; serogrupos A e C e W135 e Y. Preferem-se as composições que incluem pelo menos o serogrupo C (p. ex. A e C) e preferem-se ainda mais as composições que incluem sacarídeos de todos os quatro serogrupos.

Os sacarídeos capsulares de cada um destes quatro serogrupos estão bem caracterizados. O sacarídeo capsular do serogrupo A meningocócico é um homopolímero de N-acetil-D-manosamina-1-fosfato com ligações ($\alpha 1 \rightarrow 6$), com O-acetilação parcial nas posições C3 e C4. Os grupos acetil podem ser substituídos por grupos bloqueadores para prevenir a hidrólise [30] e esses sacarídeos modificados continuam a ser sacarídeos do serogrupo A no âmbito do significado da presente invenção. O sacarídeo capsular do serogrupo C é um homopolímero de ácido siálico (ácido N-acetil neuramínico ou “NeuNAc”) com ligações ($\alpha 2 \rightarrow 9$).

A maioria das estirpes do serogrupo C tem grupos O-acetil nas posições C-7 e/ou C-8 dos resíduos de ácido siálico, mas cerca de 15% de isolados clínicos não possuem estes grupos O-acetil [31,32]. A estrutura do sacarídeo é representada da seguinte forma: $\rightarrow 9$)-NeupNAc7/8 OAc-($\alpha 2 \rightarrow$. O sacarídeo do serogrupo W135 é um polímero de unidades dissacarídeas de ácido siálico-galactose. Tal como o sacarídeo do serogrupo C, possui uma O-acetilação variável, mas nas posições 7 e 9 do ácido siálico [33]. A estrutura é representada da seguinte forma: $\rightarrow 4$)-D-Neup5Ac(7/9OAc)- α -($2 \rightarrow 6$)-D-Gal- α -($1 \rightarrow$. O sacarídeo do serogrupo Y é semelhante ao sacarídeo do serogrupo W135, excepto no que diz respeito à unidade de dissacarídeo repetida que inclui glicose em vez de galactose. Tal como o serogrupo W135, possui uma O-acetilação variável nas posições 7 e 9 do ácido siálico [33]. A estrutura do serogrupo Y pode ser representada da seguinte forma: $\rightarrow 4$)-D-Neup5Ac(7/9OAc)- α -($2 \rightarrow 6$)-D-Glc- α -($1 \rightarrow$.

Os sacarídeos usados de acordo com a invenção podem ser O-acetilados como descrito acima (p. ex. com o mesmo padrão de O-acetilação que se observa em sacarídeos capsulares nativos) ou podem ser parcialmente ou totalmente des-O-acetilados em uma ou mais posições dos anéis sacarídeos ou podem ser hiper-O-acetilados em relação aos sacarídeos capsulares nativos.

Os sacarídeos usados de acordo com a invenção são preferencialmente mais curtos do que os sacarídeos capsulares nativos que ocorrem em bactérias. Portanto, os sacarídeos são preferencialmente despolimerizados, ocorrendo a despolimerização após a purificação, mas antes da conjugação. A

despolimerização reduz o comprimento da cadeia de sacarídeos. Prefere-se um método de despolimerização que envolva o uso de peróxido de hidrogénio [7]. O peróxido de hidrogénio é adicionado a um sacarídeo (p. ex. de modo a obter-se uma concentração final de 1% de H₂O₂) e a mistura é depois incubada (p. ex. a cerca de 55°C) até se atingir uma redução desejada do comprimento da cadeia. Outro método de despolimerização envolve a hidrólise ácida [8], sendo que os sacarídeos despolimerizados preferidos nos conjugados da invenção apresentam graus de polimerização médios compreendidos entre: A=10 a 20; C=12 a 22; W135=15 a 25; Y=15 a 25. Outros métodos de despolimerização são conhecidos dos especialistas na área. Os sacarídeos utilizados para preparar conjugados que sejam utilizados de acordo com a invenção poderão ser obtidos por qualquer um destes métodos de despolimerização. A despolimerização pode ser usada para obter-se um comprimento de cadeia otimizado para a imunogenicidade e/ou reduzir o comprimento da cadeia para se melhorar a capacidade de se controlar fisicamente os sacarídeos.

As proteínas transportadoras típicas que se destinam a ser usadas em conjugados são as toxinas bacterianas, tais como a toxina diftérica [p. ex. veja-se o capítulo 13 da referência 34; referências 35-38] (ou o seu mutante CRM197 [39-42]) ou a toxina tetânica, habitualmente na forma toxóide (p. ex. obtida mediante tratamento com um composto químico inactivador, tal como o formalina ou o formaldeído). Outras proteínas transportadoras adequadas incluem a proteína da membrana externa de *N. meningitidis* [43], péptidos sintéticos [44, 45], proteínas de choque térmico [46, 47], proteínas da toxina pertussis [48, 49], citocinas [50], linfocinas [50], hormonas [50], factores de crescimento [50], proteínas artificiais compreendendo vários epítomos de células T CD4⁺ humanas de vários antígenos derivados de agentes patogénicos [51], proteína D de *H. influenzae* [52-54], pneumolisina [55], proteína PspA de superfície de pneumococo [56], proteínas envolvidas na captação de ferro [57], toxina A ou B de *C. difficile* [58], etc.

Entre as proteínas transportadoras, quatro reúnem maior preferência para serem utilizadas como proteínas transportadoras comuns. Estas são o toxóide diftérico (Dt), o toxóide tetânico (Tt), o CRM 197 e a proteína D de *H. influenzae*. Preferem-se estas proteínas porque elas são as principais proteínas transportadoras actualmente utilizadas em vacinas pediátricas e, por isso, são as proteínas transportadoras que apresentam um maior risco de supressão pela proteína transportadora, por exemplo, resultante da administração prévia, simultânea ou posterior de outras vacinas. Preferem-se especialmente as proteínas transportadoras comuns Dt e D, uma vez que estas proteínas são usadas em vacinas pediátricas existentes com menor frequência do que as proteínas CRM197 e Tt. Os conjugados Hib da GSK, por exemplo, usam Tt como proteína transportadora, o produto HibTITER™ usa CRM197, os conjugados pneumocócicos no Prevenar™ usam CRM197, os produtos Menjugate™ e Meningitec™ usam CRM197 e o NeisVac-C™ usa Tt. Para minimizar ainda mais o risco de supressão pela proteína transportadora utilizam-se, portanto, a proteína Dt e a proteína D de *H. influenzae* como proteínas transportadoras comuns.

Os conjugados são preferencialmente misturados de forma a conseguir-se substancialmente uma proporção de 1:1:1:1 (medida como massa de sacarídeo), por exemplo, os valores da massa de sacarídeo dos diferentes serogrupos não apresentam diferenças entre si superiores a 10%. Uma quantidade típica de antígeno meningocócico por serogrupo numa composição está compreendida entre 1 µg e 20 µg, por exemplo, entre 2 µg e 10 µg por serogrupo ou cerca de 4 µg. Como alternativa à proporção de 1:1:1:1, pode usar-se uma dose dupla do serogrupo A (2:1:1:1).

Preferem-se os conjugados com uma proporção de sacarídeo:proteína (p/p) compreendida entre 1:15 (i. e. proteína em excesso) e 15:1 (i.e. sacarídeo em excesso), preferencialmente entre 1:15 e 5:1. Prefere-se a utilização de proteína transportadora em excesso. São preferidos conjugados com uma proporção sacarídeo:proteína de cerca de 1:12 ou cerca de 1:3, particularmente quando a proteína transportadora é a proteína Dt.

Qualquer reacção de conjugação adequada pode ser usada, com qualquer *linker* adequado, caso necessário. O sacarídeo será activado ou funcionalizado tipicamente antes da conjugação. A activação pode envolver, por exemplo, reagentes que contêm o grupo ciano [59, 60, etc.]). Outras técnicas adequadas usam ésteres

activos, carbodiimidas, hidrazidas, norborano, ácido p-nitrobenzóico, N-hidroxisuccinimida, S-NHS, EDC, TSTU; veja-se também a introdução da referência 24).

Ligações através de um grupo *linker* podem ser feitas usando qualquer procedimento conhecido como, por exemplo, os procedimentos descritos nas referências 61 e 62. Um tipo de ligação envolve uma reacção de aminação redutiva do polissacarídeo e posterior acoplamento do grupo amino resultante com uma extremidade de um grupo *linker* de ácido adípico e posterior acoplamento de uma proteína à outra extremidade do grupo *linker* de ácido adípico [22, 63, 64]. Outros *linkers* incluem B-propionamido [65], nitrofenil-etilamina [66], halogenetos de halo-acilo [67], ligações glicosídicas [68], ácido 6-aminocapróico [69], ADH [70], fracções C₄ a C₁₂ [71], etc. Em alternativa à utilização de *linker*, pode usar-se uma ligação directa. As ligações directas à proteína podem compreender a oxidação do polissacarídeo seguida da reacção de aminação redutiva com a proteína tal como descrito, por exemplo, nas referências 72 e 73.

Prefere-se um processo de conjugação que envolva a introdução de grupos amino no sacarídeo (p. ex. mediante substituição dos grupos terminais =O com -NH₂) seguida de derivatização com um diéster de ácido adípico (p. ex. diéster N-hidroxisuccinimida de ácido adípico) e da reacção com a proteína transportadora (p. ex. CRM197). Podem encontrar-se pormenores adicionais sobre este método de conjugação na referência 8. Preferem-se os conjugados obtidos através deste método para serem utilizados de acordo com a invenção.

Num outro processo de conjugação preferido, um sacarídeo reage com di-hidrazida do ácido adípico. Para o serogrupo A, pode também adicionar-se nesta etapa carbodiimida (EDAC). Após um período de reacção, adiciona-se cianoborohidreto de sódio. Pode preparar-se, então, um sacarídeo derivatizado, p. ex. usando-se ultrafiltração. O sacarídeo derivatizado é então misturado com a proteína transportadora (p. ex. com um toxóide diftérico) e adiciona-se carbodiimida. Após um período de reacção, o conjugado pode ser recuperado. Podem encontrar-se mais pormenores sobre este método de conjugação na referência 8. Preferem-se os conjugados obtidos mediante este método para serem utilizados de acordo com a invenção, p. ex. conjugados que contêm toxóide diftérico como proteína transportadora e um *linker* de ácido adípico.

Noutro processo de conjugação preferido, um sacarídeo é derivatizado com um reagente que contém um grupo ciano [60], seguido de acoplamento a uma proteína (directo ou após introdução de um grupo nucleófilo de hidrazida ou tiol na proteína transportadora), sem necessidade de utilização de um *linker*. De entre os reagentes de activação que contêm um grupo ciano adequados inclui-se o tetrafluoroborato de 1-ciano-4-(dimetilamino)-piridínio (“CDAP”) e tetrafluoroborato de N-cianotrietilamónio (“CTEA”). Dá-se preferência ao CDAP, especialmente quando a proteína D de *H. influenzae* é a proteína transportadora comum. Prefere-se o acoplamento directo.

Os conjugados são preparados, de preferência, em separado e depois misturados. Depois de misturados, a concentração dos conjugados misturados pode ser ajustada, p. ex. com tampão fosfato salino estéril e livre de pirogénios.

Para além da proteína transportadora comum, conjugados com outras proteínas transportadoras podem estar presentes em composições da invenção. De forma geral, no entanto, prefere-se que todos os conjugados meningocócicos na composição utilizem a mesma proteína transportadora comum.

Em composições da invenção, a quantidade de proteína transportadora (conjugada e não conjugada) de cada conjugado não deve exceder preferencialmente 100 µg/ml, p. ex. <30 µg/ml de proteína transportadora de cada conjugado. Preferem-se composições que incluam uma concentração total de proteína transportadora comum (quer somente para os conjugados meningocócicos combinados ou, preferencialmente, para a composição no seu todo) inferior a 500 µg/ml, p. ex. inferior a 400 µg/ml, inferior a 300 µg/ml, inferior a 200 µg/ml, inferior a 100 µg/ml, inferior a 50 µg/ml, etc.

Proteína transportadora comum não conjugada

As composições da invenção incluem a proteína transportadora comum numa forma não conjugada, mas a proteína transportadora comum não conjugada encontra-se presente em quantidades inferiores a 10 µg/ml. Mediante o controlo de factores como as condições em que se processa a conjugação, a purificação após a conjugação e as condições de armazenamento após a conjugação (temperatura, pH, humidade, etc.), é então possível, de acordo com a invenção, assegurar que a quantidade de proteína transportadora comum não conjugada se mantém seguramente abaixo de 10 µg/ml e que esta pode ser geralmente mantida num valor ainda mais baixo (por exemplo, inferior a 9 µg/ml, inferior a 8 µg/ml, inferior a 7 µg/ml, inferior a 6 µg/ml, inferior a 5 µg/ml, inferior a 4 µg/ml, inferior a 3 µg/ml, inferior a 2 µg/ml, inferior a 1 µg/ml, inferior a 0,5 µg/ml, etc.

No entanto, por razões práticas, é vantajoso incluir um nível baixo de proteína transportadora comum não conjugada de modo a conseguir-se um ligeiro efeito adjuvante, sem que isso resulte em problemas de supressão pela proteína transportadora. A concentração de proteína transportadora comum não conjugada na composição da invenção é, assim, preferencialmente $\geq a$ µg/ml mas $< b$ µg/ml, em que $b > a$ e em que: (i) a é seleccionado a partir do grupo que consiste em 0,01; 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1; 2; 3; 4 e 5; e (ii) b é seleccionado a partir do grupo que consiste em 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9 e 10.

A proteína transportadora não conjugada nas composições da invenção tem duas origens. Em primeiro lugar, pode originar-se a partir dos conjugados individuais que são misturados. Os conjugados individuais podem incluir proteína transportadora residual que não reagiu resultante da reacção de conjugação ou podem incluir proteína transportadora que foi libertada por decomposição do material conjugado. Em segundo lugar, pode originar-se a partir da decomposição dos conjugados depois da mistura, p. ex. após o armazenamento da composição. A proteína transportadora não conjugada não será normalmente adicionada propositadamente como uma etapa separada durante o fabrico. A concentração da proteína transportadora comum não conjugada numa composição pode, portanto, aumentar com o tempo. Preferem-se as composições com < 10 µg/ml de proteína transportadora comum não conjugada quando medida 6 horas após todos os conjugados meningocócicos terem sido misturados. Outras composições preferidas são aquelas que têm < 10 µg/ml de proteína transportadora comum não conjugada durante um período de pelo menos 1 mês (p. ex. 2 meses, 3 meses, 6 meses, ou mais) a partir do momento em que se realiza a primeira mistura de conjugados.

Nos processos da invenção, os conjugados que são misturados podem incluir proteína transportadora comum não conjugada e a proteína transportadora não conjugada presente após a mistura será resultante dos conjugados componentes. Se a composição da invenção incluir um total de x µg de proteína transportadora comum não conjugada derivada de conjugados meningocócicos e n conjugados meningocócicos diferentes, então, em média, cada conjugado terá contribuído com x/n µg de proteína transportadora comum não conjugada. Nos processos da invenção preferidos, em que a composição inclui um total de x µg de proteína transportadora comum não conjugada derivada dos conjugados meningocócicos, então a quantidade de cada um dos n conjugados meningocócicos individuais é seleccionada para fornecer uma quantidade de proteína transportadora comum não conjugada que não difere em $\pm 15\%$ de x/n , por exemplo, $\pm 10\%$, $\pm 7,5\%$ ou $\pm 5\%$. Em termos de concentração, cada conjugado individual contribui preferencialmente com menos de 2 µg/ml de proteína transportadora não conjugada.

Numa composição, a proteína transportadora comum não conjugada pode estar presente sob a forma de uma solução, pode estar presente sob a forma de precipitado, ou pode ser adsorvida em qualquer adjuvante que esteja presente.

Podem medir-se os níveis de proteína transportadora não conjugada usando-se métodos convencionais e conhecidos, por exemplo, aqueles previamente utilizados para determinar a proteína transportadora não conjugada em vacinas conjugadas Hib.

Para comparar os níveis de proteína transportadora não conjugada relativamente à totalidade da proteína transportadora (ou relativamente à proteína transportadora conjugada) é geralmente necessário separar a

proteína transportadora não conjugada da proteína transportadora conjugada de modo a que possa ser analisada em separado. Já que a proteína transportadora conjugada é maior do que a proteína transportadora não conjugada, então, uma forma de o conseguir é mediante a separação por tamanho, por exemplo, por cromatografia de exclusão molecular, por electroforese, etc. Os pesos moleculares (p.m.) aproximados das proteínas transportadoras típicas (na forma monomérica) são: CRM197=58kDa; Dt=63kDa; Tt=150kDa; proteína D=42kDa.

Um método de medição do nível de proteína transportadora não conjugada compreende uma etapa de separação por electroforese, sendo o nível de proteína transportadora não conjugada comparado com um ou mais padrões que contêm uma quantidade conhecida da proteína transportadora. Após a quantificação da proteína (por exemplo, mediante coloração, tal como a coloração com prata) a quantidade comparativamente ao(s) padrão(ões) pode ser determinada. Pode realizar-se uma terceira análise em paralelo, que consiste na mistura de uma amostra de proteína transportadora não conjugada com o padrão, sendo a mistura igualmente comparada com as duas bandas anteriores.

Outros métodos para medição de proteína transportadora não conjugada podem envolver electroforese capilar [74] (p. ex. em solução livre, *free-solution*, i.e., sem matriz), ou cromatografia electrocinética micelar [75], em particular quando a proteína transportadora comum é um toxóide diftérico. A resolução do conjugado e da proteína transportadora pode ser melhorada mediante o aumento da concentração de borato durante a análise.

Podem realizar-se diversos ensaios para medir os níveis de proteína transportadora não conjugada nas várias etapas durante os processos da invenção. Por exemplo, estas podem ser realizadas em um ou mais do que um dos conjugados individuais antes de estes serem misturados e/ou depois de serem misturados. A invenção requer que a composição inclua menos de 10 µg/ml de proteína transportadora meningocócica comum não conjugada, conforme descrito acima, e este nível pode ser verificado se o ensaio for realizado após a mistura. No entanto, em alternativa à realização do ensaio após a mistura, este pode ser realizado usando-se os conjugados individuais antes de serem misturados, sendo os resultados individuais depois utilizados para calcular o nível final (tendo em conta qualquer diluição, etc.) desde que se usem condições durante o processo de mistura que se sabe que não vão causar um aumento da proteína transportadora não conjugada.

Com os ensaios de medição e uma quantidade máxima permitida de proteína transportadora não conjugada (p. ex. 10 µg/ml, como mencionado acima), o especialista na área pode verificar se alguma composição em particular se enquadra no âmbito da invenção. Para além disso, o especialista na área pode aceitar ou rejeitar (a) um conjugado individual antes da mistura e/ou (b) conjugados combinados depois da mistura, com base no facto do nível de proteína transportadora não conjugada se situar acima ou abaixo da quantidade máxima permitida. Por isso, a invenção fornece um processo para preparar uma composição, compreendendo as etapas do processo de mistura definidas acima, e também compreendendo a etapa de medição da concentração de proteína transportadora comum não conjugada na composição; e nos casos em que (i) a concentração de proteína transportadora não conjugada é <10 µg/ml, aceitar a composição para posterior fabrico da vacina, e/ou administração a seres humanos; ou nos casos em que (ii) a concentração de proteína transportadora não conjugada é ≥10 µg/ml, rejeitar a composição.

Para além de incluírem apenas quantidades pequenas de proteína transportadora comum, as composições da invenção que se preferem incluem, de forma similar, apenas pequenas quantidades de sacarídeos capsulares meningocócicos não conjugados. Assim, a composição inclui preferencialmente não mais do que 2µg/ml (medido em sacarídeos) de sacarídeo não conjugado, por exemplo, <1,5µg/ml, <1µg/ml, <0,5µg/ml, etc.

A composição

Para além de compreender conjugados meningocócicos e proteína transportadora não conjugada, as composições da invenção incluirão tipicamente uma proteína transportadora farmaceuticamente aceitável.

Essas proteínas transportadoras incluem proteínas transportadoras que não induzem por si só a produção de anticorpos prejudiciais para o indivíduo que recebe a composição. As proteínas transportadoras adequadas são tipicamente macromoléculas grandes e de metabolização lenta tais como proteínas, polissacarídeos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, polímeros de aminoácidos, copolímeros de aminoácidos, sacarose, trealose, lactose e agregados lipídicos (tais como gotículas de óleo ou lipossomas). Essas proteínas transportadoras são bem conhecidas de todos os especialistas na área. As vacinas podem conter igualmente diluentes, tais como água, solução salina, glicerol, etc. Adicionalmente, podem encontrar-se presentes substâncias auxiliares, tais como agentes molhantes e emulsionantes, substâncias tamponantes de pH e afins. O tampão fosfato salino fisiológico estéril e livre de pirogênios é uma proteína transportadora típica. Encontra-se disponível na referência 76 uma discussão aprofundada sobre as proteínas transportadoras e excipientes farmacologicamente aceitáveis.

As composições usadas de acordo com a invenção podem incluir um composto antimicrobiano, especialmente se embaladas num formato de dose múltipla.

As composições usadas de acordo com a invenção podem compreender detergente, por exemplo, Tween (polisorbato), tal como o Tween 80. Os detergentes encontram-se geralmente presentes em níveis baixos, por exemplo, <0,01%.

As composições usadas de acordo com a invenção podem incluir sais de sódio (por exemplo, cloreto de sódio) para dar tonicidade. Uma concentração típica tem 10 ± 2 µg/ml de NaCl.

As composições usadas de acordo com a invenção irão geralmente incluir um tampão, por exemplo, um tampão fosfato.

As infecções bacterianas podem afectar várias áreas do corpo e por isso as composições podem ser preparadas em várias formas. Por exemplo, as composições podem ser preparadas sob a forma de injectáveis, sob a forma de soluções líquidas ou suspensões. Também podem ser preparadas formas sólidas adequadas para preparação de uma solução ou suspensão em veículos líquidos antes da injeção (p. ex. uma composição liofilizada). A composição pode ser preparada para administração tópica, por exemplo, como uma pasta cutânea, gel ou pó. A composição pode ser preparada para administração oral, por exemplo, sob a forma de um comprimido ou cápsula ou de um xarope (opcionalmente com aromatizante). A composição pode ser preparada para administração pulmonar, por exemplo, como inalador, usando-se um pó fino ou um spray. A composição pode ser preparada sob a forma de supositório ou óvulo. A composição pode ser preparada para administração nasal, auricular ou ocular, por exemplo, sob a forma de spray, gotas, gel ou pó [p. ex. referências 77 e 78]. No entanto, de forma geral, os conjugados meningocócicos são formulados para injeção intramuscular.

As composições usadas de acordo com a invenção podem ou não incluir um adjuvante de vacina. Os adjuvantes que podem ser utilizados em composições da invenção incluem, mas sem que isso constitua uma limitação:

A. Composições que contêm minerais

As composições que contêm minerais adequadas para uso enquanto adjuvantes na invenção incluem sais minerais, tais como sais de alumínio e sais de cálcio. A invenção inclui sais minerais tais como hidróxidos (p. ex. oxihidróxidos), fosfatos (p. ex. hidroxifosfatos, ortofosfatos), sulfatos, etc. [p. ex. ver capítulos 8 e 9 da referência 79], ou misturas de diferentes compostos minerais, tendo os compostos qualquer forma adequada (p. ex. gel, cristalina, amorfa, etc.). As composições que contêm minerais podem igualmente ser formuladas como uma partícula de sal metálico [80].

Preferem-se em particular fosfatos de alumínio e o hidroxifosfato de alumínio amorfo com uma razão molar de PO_4/Al compreendida entre 0,84 e 0,92, incluído a cerca de $0,6 \mu\text{g Al}^{3+}/\text{ml}$, é um adjuvante típico. Também pode ser utilizada a adsorção com uma dose baixa de fosfato de alumínio, por exemplo, entre 50 e $100 \mu\text{g de Al}^{3+}$ por conjugado por dose.

Os conjugados podem ou não ser adsorvidos (ou podem ser parcialmente adsorvidos) em qualquer sal de alumínio que esteja presente. Quando uma composição inclui conjugados derivados de várias espécies bacterianas, então, nem todos os conjugados precisam de ser adsorvidos.

B. Emulsões de Óleo

As composições de emulsão de óleo adequadas para serem usadas como adjuvantes na invenção incluem emulsões de água-esqualeno tais como MF59 [capítulo 10 da referência 79; veja-se também referência 81] (5% de Esqualeno, 0,5% de Tween 80 e 0,5% de Span 85, formulado sob a forma de partículas submicrônicas mediante o uso de um microfluidificador). Um adjuvante completo de Freund (CFA) e um adjuvante incompleto de Freund (IFA) podem igualmente ser utilizados.

C. Formulações de saponina [capítulo 22 da referência 79]

Formulações de saponina podem também ser usadas como adjuvantes na invenção. As saponinas são um grupo heterólogo de glicosídeos de esteróis e glicosídeos triterpenos que se encontram na casca das árvores, folhas, caules, raízes e até flores de uma grande variedade de espécies vegetais. A saponina da casca da árvore *Quillaia saponaria* Molina tem sido largamente estudada como adjuvante. A saponina também pode ser obtida comercialmente a partir de *Smilax ornata* (salsaparrilha), de *Gypsophila paniculata* (véu-de-noiva) e de *Saponaria officianalis* (erva do sabão). As formulações de saponina usadas como adjuvantes incluem formulações purificadas, tais como a QS21, e também formulações lipídicas, como os ISCOMs (complexos imuno-estimuladores). QS21 é comercializada como Stimulon™.

As composições de saponina têm sido purificadas usando-se HPLC e RP-HPLC. Foram identificadas frações purificadas específicas usando estas técnicas, incluindo Q27, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B e QH-C. De preferência, a saponina é QS21. Na referência 82 divulga-se um método de produção de QS21. As formulações de saponina podem também compreender um esterol, como o colesterol [83].

Podem utilizar-se combinações de saponinas e colesterol para formar partículas únicas denominadas complexos imuno-estimuladores (ISCOMs) [capítulo 23 da referência 79]. Os ISCOMs também incluem geralmente um fosfolípido tal como a fosfatidiletanolamina ou a fosfatidilcolina. Qualquer saponina conhecida pode ser usada em ISCOMs. De preferência, o ISCOM inclui uma ou mais QuilA, QHA e QHC. Os ISCOMs são descritos mais detalhadamente nas referências 83-85. Opcionalmente, os ISCOMs podem não incluir um detergente adicional [86].

As referências 87 e 88 apresentam uma revisão sobre o desenvolvimento dos adjuvantes à base de saponinas.

D. Virossomas e partículas semelhantes a vírus

Os virossomas e as partículas semelhantes a vírus (VLPs) também podem ser usados como adjuvantes na invenção. Estas estruturas contêm geralmente uma ou mais proteínas de um vírus opcionalmente combinadas ou formuladas com um fosfolípido. São geralmente não patogênicas, não se replicam e geralmente não contêm nenhuma porção do genoma viral nativo. As proteínas virais podem ser produzidas de forma recombinante ou isoladas a partir de vírus inteiros. Estas proteínas virais adequadas para serem utilizadas em virossomas ou VLPs incluem proteínas derivadas do vírus influenza (como HA ou NA), vírus da hepatite B (como as proteínas do core ou da cápside), vírus da hepatite E, vírus do sarampo, vírus Sindbis, rotavírus, vírus da febre aftosa, retrovírus, vírus de Norwalk, vírus do papiloma humano, VIH, bacteriófagos com ARN, bacteriófagos Q β (como as proteínas de revestimento), bacteriófagos GA, bacteriófagos fr, bacteriófago AP205 e Ty (como a proteína p1 do retrotransposão Ty). As VLPs são

discutidas mais pormenorizadamente nas referências 89-94. Os virossomas são discutidos em maior pormenor, por exemplo, na referência 95.

E. Derivados microbianos e bacterianos

Os adjuvantes adequados para serem utilizados na invenção incluem derivados microbianos ou bacterianos tais como derivados não tóxicos de lipopolissacarídeos (LPS) de enterobactérias, derivados de Lípido A, oligonucleótidos imuno-estimuladores e toxinas de ADP-ribosilação e seus derivados destoxificados.

Os derivados não tóxicos de LPS incluem monofosforil lípido A (MPL) e MPL 3-O-desacilado (3dMPL). 3dMPL é uma mistura de monofosforil lípido A 3-des-O-acilado com 4, 5 ou 6 cadeias aciladas. Na referência 96 é revelada uma forma de “partícula pequena” preferida para o monofosforil lípido A 3-des-O-acilado. Essas “partículas pequenas” de 3dMPL são suficientemente pequenas para serem submetidas a filtração estéril através de uma membrana de 0,22 µm [96]. Outros derivados LPS não tóxicos incluem compostos miméticos de monofosforil lípido A, tais como derivados de aminoalquil glucosaminida fosfato, p. ex. RC-529 [97,98].

Derivados de lípido A incluem derivados do lípido A de *Escherichia coli* tais como OM-174. OM-174 é descrito, por exemplo, nas referências 99 e 100.

Os oligonucleótidos imuno-estimuladores adequados para serem utilizados como adjuvantes na invenção incluem sequências nucleotídicas contendo um motivo Cµg (uma sequência dinucleotídica contendo citosina não metilada ligada por meio de uma ligação fosfato a uma guanosina). Também já foi demonstrado que ARNs de cadeia dupla e oligonucleótidos contendo sequências poli(dG) ou palindrômicas são imuno-estimuladores.

Os oligonucleótidos Cµg podem incluir modificações ao nível dos nucleótidos / análogos nucleotídicos tais como modificações com fosforotioato e podem ter cadeia simples ou dupla. As referências 101, 102 e 103 divulgam possíveis substituições com análogos, p. ex. substituição de guanosina por 2'-deoxi-7-deazaguanosina. O efeito adjuvante de oligonucleótidos Cµg é discutido mais detalhadamente nas referências 104-109.

A sequência Cµg pode ser direcionada para TLR9, tal como o motivo GTCGTT ou TTCGTT [110]. A sequência Cµg pode ser específica para induzir uma resposta imunológica Th1, tal como um oligonucleótido (ODN) Cµg-A, ou pode ser mais específica para induzir uma resposta de células B, tal como um oligonucleótido (ODN) Cµg-B. Os ODNs Cµg-A e Cµg-B são discutidos nas referências 111-113. De preferência, o Cµg é um ODN Cµg-A.

De preferência, o oligonucleótido Cµg é construído de modo a que a extremidade 5' esteja acessível para reconhecimento de receptores. Opcionalmente, duas sequências de oligonucleótidos Cµg podem estar ligadas às suas extremidades 3' para formarem “imunómeros”, do inglês *immunomers*. Veja-se, por exemplo, as referências 110 e 114-116. As toxinas bacterianas de ADP-ribosilação e seus derivados destoxificados podem ser usados como adjuvantes na invenção. De preferência, a proteína será derivada de *E. coli* (enterotoxina termo-lábil de *E. coli* “LT”), cólera (“CT”) ou pertussis (“PT”). O uso de toxinas de ADP-ribosilação destoxificadas como adjuvantes mucosais é descrito na referência 117 e como adjuvantes parentéricos na referência 118. A toxina ou toxóide encontrar-se-á preferencialmente na forma de uma holotoxina, compreendendo tanto subunidades A como B. De preferência, a subunidade A contém uma mutação destoxificante; de preferência a subunidade B não apresenta mutações. De preferência, o adjuvante é uma LT mutante destoxificada tais como LT-K63, LT-R72, e LT-G192. O uso de toxinas de ADP-ribosilação e seus derivados destoxificados, particularmente LT-K63 e LT-R72, como adjuvantes encontra-se descrito nas referências 119-126. A referência numérica para substituições de aminoácidos é baseada preferencialmente nos alinhamentos das subunidades A e B de toxinas de ADP-ribosilação apresentados na referência 127, especificamente incorporada aqui por referência na sua totalidade.

F. Imunomoduladores humanos

Os imunomoduladores humanos adequados para serem utilizados como adjuvantes na invenção incluem citocinas, tais como interleucinas (p. ex. IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 [128], etc.) [129], interferões (p. ex. interferão- γ), factor estimulador de colónias de macrófagos e factor de necrose tumoral.

G. Bioadesivos e Mucoadesivos

Também podem ser usados bioadesivos e mucoadesivos como adjuvantes na invenção. Os bioadesivos adequados incluem microesferas de ácido hialurónico esterificado [130] ou mucoadesivos como derivados reticulados de poli(ácido acrílico), poli álcool vinílico, poli vinil pirrolidona, polissacarídeos e carboximetilcelulose. Também pode utilizar-se quitosano e seus derivados como adjuvantes na invenção [131].

H. Micropartículas

Também se podem usar micropartículas como adjuvantes na invenção. Preferem-se micropartículas (i.e. uma partícula entre ~100nm e ~150 μ m de diâmetro, mais preferencialmente entre ~200nm e ~30 μ m de diâmetro, e ainda mais preferencialmente entre ~500nm e ~10 μ m de diâmetro) formadas por materiais que são biodegradáveis e não tóxicos (p. ex. um poli(α -hidroxi ácido), um poli ácido hidroxibutírico, um poli-ortoéster, um poli-anidrido, uma poli-caprolactona, etc.) com poli(láctido-co-glicólido), opcionalmente tratadas de modo a ter uma superfície com carga negativa (p. ex. com SDS) ou uma superfície com carga positiva (p. ex. com um detergente catiónico, como CTAB).

I. Lipossomas (Capítulos 13 e 14 da referência 79)

Exemplos de formulações de lipossomas adequadas para serem utilizadas como adjuvantes são descritos nas referências 132-134.

J. Formulações de éter de poli-oxietileno e éster de poli-oxietileno

Adjuvantes adequados para serem utilizados na invenção incluem éteres de poli-oxietileno e ésteres de poli-oxietileno [135]. Estas formulações incluem ainda surfactantes de éster de poli-oxietileno sorbitano em combinação com um octoxinol [136], bem como surfactantes de éster ou éter de poli-oxietileno alquilo em combinação com pelo menos um surfactante não iónico adicional, tal como um octoxinol [137]. Os éteres de poli-oxietileno preferidos são seleccionados de entre o grupo seguinte: éter poli-oxietileno-9-laurílico (*laureth 9*), éter poli-oxietileno-9-estearílico, éter poli-oxietileno-8-estearílico, éter poli-oxietileno-4-laurílico, éter poli-oxietileno-35-laurílico e éter poli-oxietileno-23-laurílico.

K. Polifosfazeno (PCPP)

São descritas formulações de PCPP, por exemplo, nas referências 138 e 139.

L Muramil péptidos

Exemplos de muramil péptidos adequados para serem utilizados como adjuvantes na invenção incluem N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-

MDP) e N-acetil-acetilmuramul-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-hidrofosforiloxi)-etilamina (MTP-PE).

M. Compostos de imidazoquinolona

Exemplos de compostos de imidazoquinolona adequados para serem utilizados como adjuvantes na invenção incluem Imiquimod e seus homólogos (p. ex. “Resiquimod 3M”), descrito mais pormenorizadamente nas referências 140 e 141.

A invenção pode também incluir combinações de aspectos de um ou mais dos adjuvantes identificados acima. Por exemplo, as composições adjuvantes seguintes podem ser usadas na invenção: (1) uma saponina e uma emulsão óleo-em-água [142]; (2) uma saponina (p. ex. QS21) + um derivado de LPS não tóxico (p. ex. 3dMPL) [143]; (3) uma saponina (p. ex. QS21) + um derivado de LPS não tóxico (p. ex. 3dMPL) + um colesterol; (4) uma saponina (p. ex. QS21) + 3dMPL + IL-12 (opcionalmente + um esteroide) [144]; (5) combinações de 3dMPL com, por exemplo, QS21 e/ou emulsões óleo-em-água [145]; (6) SAF, contendo 10% de esqualeno, 0,4% de Tween 80™, 5% de polímero em bloco pluronic L 121 e thr-MDP, quer microfluidificado numa emulsão submicrônica ou agitado num vortex para produzir uma emulsão com partículas de maior dimensão; (7) sistema adjuvante Ribi™ (RAS), (Ribi Immunochem) contendo 2% de esqualeno, 0,2% de Tween 80 e um ou mais componentes da parede celular bacteriana do grupo que consiste em monofosforil lipídeo A (MPL), dimicolato de trealose (TDM), e esqueleto da parede celular (CWS), preferencialmente MPL + CWS (Detox™); e (8) um ou mais sais minerais (tal como um sal de alumínio) + um derivado de LPS não tóxico (tal como 3dMPL).

Outras substâncias que actuam como agentes imuno-estimuladores são reveladas no capítulo 7 da referência 79.

Prefere-se particularmente o uso de um adjuvante que seja hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio [p. ex. exemplos 7 e 8 da referência 7; exemplo J da referência 8], com ou sem adsorção. Pode igualmente usar-se uma composição sem o adjuvante sal de alumínio [referência 15]. O fosfato de cálcio é outro adjuvante preferido. Os conjugados podem ser misturados com os adjuvantes (e opcionalmente adsorvidos nos adjuvantes) separadamente e depois os conjugados podem ser misturados entre si ou, por outro lado, os conjugados podem ser misturados entre si e depois misturados com os adjuvantes.

O pH das composições usadas de acordo com a invenção situa-se preferencialmente entre 6 e 8, de preferência em cerca de 7. Pode manter-se o pH estável mediante o uso de um tampão. Quando uma composição compreende um sal de hidróxido de alumínio é preferível usar um tampão de histidina [146]. A composição pode ser estéril e/ou livre de pirogênicos. As composições podem ser isotónicas no que diz respeito aos seres humanos.

As composições podem incluir um conservante (p. ex. tiomersal, 2-fenoxietanol) ou podem ser livres de conservantes. Preferem-se composições da invenção que não incluam nenhum material à base de mercúrio, p. ex. livres de tiomersal.

As composições podem ser apresentadas em frascos ou podem ser apresentadas em seringas pré-cheias. As seringas podem ser fornecidas com ou sem agulhas. Uma seringa incluirá uma dose única da composição, enquanto um frasco pode incluir uma dose única ou doses múltiplas. As composições injectáveis serão usualmente soluções líquidas ou suspensões. Em alternativa, podem ser apresentadas em forma sólida (p. ex. liofilizada) para preparação de uma solução ou suspensão em veículos líquidos antes da injeção.

As composições podem ser embaladas em doses unitárias ou doses múltiplas. Para doses múltiplas, preferem-se os frascos às seringas pré-cheias. Podem ser estabelecidos segundo procedimentos de rotina volumes de dosagem eficazes, mas uma dose típica da composição para administração por injeção em seres humanos deve ter um volume de 0,5ml.

As composições irão compreender uma quantidade de conjugados meningocócicos imunologicamente eficaz, bem como quaisquer outros componentes, conforme necessário. A expressão “quantidade

imunologicamente eficaz” significa que a administração dessa quantidade a um indivíduo, quer numa dose única ou como parte de uma série de doses, desencadeia nos pacientes uma resposta imunológica anti-meningocócica protectora. Esta quantidade varia dependendo do estado de saúde e condição física do indivíduo a ser tratado, idade e grupo taxonómico do indivíduo a ser tratado (p. ex. primata não humano, primata, etc.), capacidade do sistema imunitário do indivíduo para sintetizar anticorpos, o grau de protecção desejado, a formulação da vacina, a avaliação da situação médica pelo médico responsável e outros factores relevantes. É de esperar que a quantidade se situe num intervalo relativamente amplo que pode ser determinado por ensaios de rotina e uma quantidade típica de cada antígeno meningocócico por dose situa-se entre 1µg e 20µg por serogrupo (medida em termos de sacarídeos), p. ex. entre 2 e 10µg por serogrupo ou entre 3 e 8µg por serogrupo. Prefere-se uma dose de cerca de 4µg por serogrupo (i.e. um total de 16µg numa mistura tetravalente) ou cerca de 5µg por serogrupo (i.e. um total de 20µg numa mistura tetravalente).

Liofilização

As vacinas são tipicamente administradas por injeção, particularmente por injeção intramuscular. As composições da invenção são geralmente apresentadas no momento da utilização como soluções aquosas ou suspensões. Nalgumas formas de realização da invenção as composições encontram-se na forma aquosa desde a fase de empacotamento até à fase de administração (vacina “totalmente líquida”). No entanto, noutras formas de realização uma ou mais componentes das composições podem ser empacotados numa forma liofilizada e pode reconstituir-se uma vacina para administração quando necessário. Por isso, as composições da invenção podem ser preparadas numa fase de empacotamento ou podem ser preparadas no momento antes da utilização. A liofilização de conjugados meningocócicos é conhecida na área, p. ex. o produto Menjugate™ é apresentado na forma liofilizada ao passo que as NeisVac-C™ e Meningitec™ são vacinas totalmente líquidas.

Assim, nalgumas formas de realização as composições da invenção encontram-se na forma liofilizada. Os conjugados meningocócicos individuais podem ser liofilizados antes de serem misturados ou podem ser misturados na forma aquosa e depois liofilizados.

A invenção também fornece um kit para preparação de uma composição da invenção, sendo que o kit compreende pelo menos um conjugado meningocócico na forma liofilizada e pelo menos um conjugado meningocócico na forma aquosa. O kit pode compreender dois frascos (um contendo material aquoso e um contendo material liofilizado) ou pode compreender uma seringa pré-cheia e um frasco, p. ex. com os conteúdos da seringa a serem usados para reconstituir os conteúdos do frasco antes da injeção. No caso de composições que incluem um conjugado do serogrupo A, então o sacarídeo do serogrupo A pode ser liofilizado, enquanto o(s) conjugado(s) de outro(s) serogrupo(s) podem estar presentes na forma líquida.

A invenção também fornece um kit para preparação de uma composição aquosa da invenção, sendo que o kit compreende (i) uma composição liofilizada da invenção e (ii) material aquoso, sendo que o componente (ii) serve para reconstituir o componente(i) de modo a obter-se a composição aquosa. O componente (ii) é preferencialmente estéril, não pirogénico, etc., tal como descrito acima.

Portanto, a invenção compreende composições em forma totalmente liofilizada, forma totalmente aquosa e em forma pronta para reconstituição de modo a obter-se uma formulação aquosa.

Para estabilizar conjugados durante a liofilização, é preferível incluir um álcool de açúcar (p. ex. manitol) ou um dissacarídeo (p. ex. sacarose ou trealose), p. ex. numa concentração entre 1µg/ml e 30µg/ml (p. ex. cerca de 25 µg/ml) na composição. Prefere-se a liofilização na presença de sacarose. As composições da invenção podem, assim, incluir um álcool de açúcar ou um dissacarídeo, particularmente quando estes se encontram na forma liofilizada ou foram reconstituídos a partir de material liofilizado.

Quando uma composição se encontra na forma liofilizada (ou inclui um componente liofilizado), então o material liofilizado não inclui, de preferência, um adjuvante à base de alumínio. Se é desejável obter-se

uma composição aquosa final com um adjuvante à base de alumínio, então, o adjuvante deve encontrar-se presente no material usado para reconstituir o material liofilizado (cf. Menjugate™).

O paciente

As composições da invenção têm como objectivo proteger os pacientes contra a doença meningocócica, p. ex. contra a meningite, preferencialmente meningite bacteriana, e mais preferencialmente meningite meningocócica.

O paciente a ser imunizado será tipicamente um ser humano. O ser humano terá geralmente pelo menos 1 mês de idade, por ex. pelo menos 2 meses de idade, pelo menos 4 meses de idade, pelo menos 6 meses de idade, pelo menos 2 anos de idade, pelo menos 5 anos de idade, pelo menos 11 anos de idade, pelo menos 17 anos de idade, pelo menos 40 anos de idade, pelo menos 55 anos de idade, etc. Prefere-se um grupo de pacientes situado no grupo etário entre os 2 e os 55 anos de idade; um outro grupo preferido de pacientes situa-se no grupo etário entre os 11 e 55 anos de idade. Um outro grupo preferido de pacientes terá menos de 11 anos de idade, p. ex. entre 2 e 11 anos de idade. Um outro grupo preferido de pacientes terá menos de 2 anos de idade, p. ex. menos de 1 ano de idade. As composições da invenção são particularmente úteis para imunizar pacientes que já tenham recebido a proteína transportadora comum numa imunização anterior.

Antes ou substancialmente ao mesmo tempo da administração da composição da invenção, o paciente pode ser imunizado com uma ou mais vacinas adicionais. Outras vacinas que possam ter sido ou possam ser administradas incluem, mas sem que isso constitua uma limitação: antígenos da difteria, tais como o toxóide diftérico; antígeno do tétano, tais como o toxóide tetânico; antígeno(s) de pertussis, tais como uma vacina pertussis celular/de célula completa ('Pw') ou, preferencialmente, uma vacina pertussis acelular ('Pa'); uma vacina de sacarídeo capsular de *Haemophilus influenzae* de tipo B, tipicamente conjugada; antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg); poliovírus, tal como uma vacina contra o poliovírus inactivada (IPV) ou uma vacina oral contra o poliovírus (OPV); vacina de sacarídeo capsular de *Streptococcus pneumoniae*, tipicamente multivalente e conjugada; vírus influenza; BCG; antígenos do vírus da hepatite A; vírus do sarampo; vírus da papeira; vírus da rubéola; vírus da varicela; etc. Para mais pormenores sobre algumas destas vacinas adicionais ver abaixo.

O resultado da administração de uma composição da invenção consistirá, preferencialmente, para cada serogrupo administrado, na produção no paciente de uma resposta de anticorpos bactericidas séricos (SBA), observando-se um aumento do título de SBA de pelo menos 4 vezes e, preferencialmente, de pelo menos 8 vezes (em comparação com o paciente pré-imunizado antes de receber a composição). O teste de SBA é um teste serológico para detectar a existência de protecção meningocócica. Para pormenores adicionais de testes serológicos para vacinas meningocócicas ver a referência 147.

Outros componentes antigénicos de composições usados de acordo com a invenção

As composições da invenção podem ser usadas para imunizar pacientes contra a doença meningocócica e podem ser usadas separadamente de outros componentes de vacinação. Adicionalmente, no entanto, as composições da invenção podem ser usadas em conjunção com outros componentes de vacinas. Estes outros componentes podem ser administrados separadamente das composições da invenção, embora substancialmente ao mesmo tempo, ou as composições da invenção podem incluir estes outros componentes como parte de uma vacina combinada.

Por isso, para além dos antígenos meningocócicos conjugados, as composições da invenção podem opcionalmente incluir um ou mais dos antígenos seguintes:

1. Um sacarídeo capsular conjugado de *H. influenzae* tipo B ('Hib') [p. ex. capítulo 14 da referência 34].

A proteína transportadora para o conjugado pode ser CRM197, um toxóide diftérico, um toxóide tetânico ou um complexo da membrana externa de *N. meningitidis*. A fracção sacarídea do conjugado pode ser um polissacarídeo (p. ex. fosfato de polirribosilribitol completo (PRP)), mas prefere-se que os polissacarídeos capsulares sejam despolimerizados para formar oligossacarídeos (p. ex. peso molecular de ~1 a ~5 kDa). Um conjugado Hib preferido compreende um oligossacarídeo ligado de forma covalente à CRM197 mediante um *linker* de ácido adípico [148,149]. A administração do antígeno Hib a um paciente resulta preferencialmente numa concentração de anticorpos anti-PRP >0,15µg/ml e, mais preferencialmente, >1µg/ml. Preferencialmente, quando uma composição inclui um antígeno sacarídeo Hib, não inclui também um adjuvante de hidróxido de alumínio. Se a composição inclui um adjuvante de fosfato de alumínio, então o antígeno Hib pode ser adsorvido no adjuvante [150] ou pode ser não adsorvido [15]. Pode evitar-se a adsorção mediante a selecção do pH correcto durante a mistura de antígenos/adjuvantes, a utilização de um adjuvante com um ponto de carga zero adequado e de uma sequência de mistura adequada para os vários antígenos diferentes numa composição [151].

2. Um sacarídeo capsular conjugado de *S. pneumoniae* [p. ex. capítulo 23 da referência 34; referências 152-154]. Prefere-se incluir sacarídeos de mais do que um serogrupo de *S. pneumoniae*. Por exemplo, as misturas de polissacarídeos de 23 serotipos diferentes são amplamente utilizadas, tal como as vacinas conjugadas com polissacarídeos de entre 5 e 11 serotipos diferentes [155]. Por exemplo, o PrevNar™ [156] contém antígenos de sete serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) com cada sacarídeo individualmente conjugado com CRM197 mediante uma reacção de aminação redutiva, com 2µg de cada sacarídeo por 0,5ml de dose (4µg do serotipo 6B) e com os conjugados adsorvidos num adjuvante de fosfato de alumínio. Quando se incluem conjugados pneumocócicos numa composição para uso com a invenção, a composição inclui preferencialmente pelo menos os serotipos 6B, 14, 19F e 23F.

3. Um antígeno proteico do serogrupo B de *Neisseria meningitidis* [p. ex. referência 157].

4. Um antígeno da difteria, tal como um toxóide diftérico [p. ex. capítulo 13 da referência 34].

5. Um antígeno do tétano, tal como um toxóide tetânico [p. ex. capítulo 27 da referência 34].

6. Um antígeno de pertussis celular ou de célula completa ('Pw') [p. ex. capítulo 21 da referência 34].

7. Um ou mais antígenos de pertussis acelulares ('Pa') [p. ex. capítulo 21 da referência 34].

Um componente Pa incluirá geralmente um, dois ou três dos seguintes antígenos de *B. pertussis* que se encontram bem caracterizados: (1) toxóide pertussis ('PT'), destoxificado quer por meios químicos ou por mutagenese dirigida, p. ex. o mutante '9K/129G' [158]; (2) hemaglutinina filamentosa ('FHA'); (3) pertactina (também conhecida como "proteína da membrana externa de 69 kDa"). Um componente Pa pode também incluir aglutinogénio 2 e/ou aglutinogénio 3.

8. Um antígeno do vírus da hepatite B, tal como os antígenos de superfície ("HBsAg") e/ou do core [p. ex. referências 159 e 164; capítulo 16 da referência 34], sendo o antígeno de superfície preferencialmente adsorvido num fosfato de alumínio [160].

9. Um ou mais antígeno(s) de poliovírus [p. ex. 161, 162; capítulo 24 da referência 34], tal como o IPV. É normal a inclusão das estirpes Mahoney, MEF-1 e Saukett.

10. Um antígeno do vírus da hepatite A, tal como o vírus inactivado [p. ex. 163, 164; capítulo 15 da referência 34].

A composição pode incluir um ou mais (p. ex. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10) destes antígenos adicionais. Noutras formas de realização, a composição pode não incluir especificamente um ou mais destes antígenos adicionais.

Quando presentes, estes outros antígenos podem ou não ser adsorvidos num sal de alumínio.

Quando um antígeno da difteria se encontra incluído na mistura prefere-se também incluir um antígeno do tétano e antígenos de pertussis. Da mesma forma, quando um antígeno do tétano se encontra incluído prefere-se também incluir antígenos de difteria e pertussis. Igualmente, quando o antígeno de pertussis se encontra incluído prefere-se também incluir antígenos de difteria e tétano.

Os antígenos na mistura estarão tipicamente presentes numa concentração de pelo menos 1 µg/ml cada. Em geral, a concentração de cada antígeno será suficiente para desencadear uma resposta imunológica contra esse antígeno. É preferível que a eficácia protectora de antígenos sacarídeos individuais não seja removida pela combinação dos mesmos, apesar de a imunogenicidade em concreto (p. ex. títulos determinados por ELISA) poder ser reduzida.

Se os conjugados meningocócicos estão a ser administrados numa série de doses, então, nenhuma, alguma ou todas as doses podem incluir estes antígenos adicionais.

Em alternativa à inclusão de um ou mais destes 10 componentes adicionais nas composições, a invenção fornece um kit que compreende: (i) uma composição da invenção, quer na forma aquosa ou liofilizada; e (ii) uma composição que compreende um ou mais destes 10 componentes adicionais. Quando o componente (i) está liofilizado, então o componente (ii) encontra-se preferencialmente na forma aquosa e pode ser usado para reconstituir (i).

Por isso, as composições da invenção podem ser vendidas para serem utilizadas isoladamente, podem ser vendidas para serem usadas em conjugação com outros materiais de vacinas ou podem ser vendidas enquanto parte de um kit de vacinação.

Tratamentos médicos

A composição da invenção pode ser usada num método para tratamento de um paciente, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade imunologicamente eficaz de uma composição da invenção. O paciente pode ser alguém que corra o risco de contrair a doença ou pode ser uma mulher grávida (“imunização materna”).

A invenção também fornece uma composição da invenção para ser utilizada como um medicamento (p. ex. enquanto composição imunogénica ou enquanto vacina).

A invenção também proporciona a utilização de pelo menos dois dos seguintes: (a) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo A de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (b) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo C de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (c) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo W135 de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (d) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo Y de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora, no fabrico de um medicamento para imunizar um paciente contra uma doença causada por *Neisseria meningitidis* **caracterizado por** (1) pelo menos dois dos conjugados referidos em (a), (b), (c) e (d) utilizarem a mesma proteína transportadora (“a proteína transportadora comum”) e (2) o medicamento incluir a proteína transportadora comum numa forma não conjugada numa concentração inferior a 10 µg/ml.

Quando uma vacina se destina ao uso profiláctico, prefere-se que o paciente seja uma criança (p. ex. lactentes e crianças até cerca dos 3 anos de idade); quando a vacina se destina ao uso terapêutico, prefere-se que o paciente seja um adulto. Uma vacina destinada a crianças pode também ser administrada a adultos, p. ex. para avaliar a segurança, dosagem, imunogenicidade, etc.

Uma forma de avaliar a eficácia do tratamento terapêutico envolve a monitorização da infecção meningocócica após a administração da composição da invenção. Uma forma de avaliar a eficácia do tratamento profilático envolve a monitorização das respostas imunológicas contra um polipéptido administrado após a administração. A imunogenicidade das composições da invenção pode ser determinada mediante a sua administração a indivíduos de teste, e podem ser encontrados testes serológicos para vacinas meningocócicas na referência 147.

As composições serão geralmente administradas directamente a um paciente. A administração directa pode ser realizada mediante injeção parentérica (p. ex. por via subcutânea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular ou no espaço intersticial de um tecido) ou por administração rectal, oral, vaginal, tópica, transdérmica, intranasal, ocular, auricular, pulmonar ou outra administração por via das mucosas. Prefere-se a administração intramuscular (p. ex. na coxa ou no antebraço). A injeção pode ser mediante uma agulha (p. ex. uma agulha hipodérmica), mas uma injeção sem agulha pode ser usada em alternativa. Uma dose intramuscular típica tem 0,5 ml.

Os conjugados meningocócicos de vários serogrupos são administrados em mistura numa única composição. A composição pode ser administrada enquanto dose única ou pode ser administrada mais do que uma vez num esquema de doses múltiplas. Pode usar-se várias doses num esquema de imunização primária e/ou num esquema de imunização de reforço. Um esquema de doses de imunização primária pode ser seguido de um esquema de doses de reforço dos conjugados meningocócicos. Pode determinar-se, usando-se procedimentos de rotina, o tempo adequado entre as doses de imunização primária (p. ex. entre 4 e 16 semanas) e entre as doses de imunização primária e as doses de reforço.

A invenção pode ser usada para desencadear imunidade sistémica e/ou das mucosas.

Composições específicas da invenção

As formas de realização preferidas incluem:

1. Uma composição aquosa compreendendo conjugados meningocócicos dos serogrupos C, W135 e Y com uma proteína transportadora CRM197 para cada um. Os sacarídeos encontram-se ligados à proteína transportadora mediante um *linker* de ácido adípico. A concentração de CRM197 não conjugada é <5 µg/ml. A concentração de cada conjugado (medida em sacarídeos) é cerca de 10µg/ml. A composição inclui um adjuvante de fosfato de alumínio, sem a inclusão da etapa de adsorção no adjuvante durante a preparação. A composição inclui cloreto de sódio, fosfato de sódio (monobásico e dibásico, para actuar como tampão) e pequenas quantidades de polisorbato 80. A composição destina-se a injeção intramuscular ou pode ser usada para reconstituir um conjugado de serogrupo A liofilizado.

2. A composição aquosa que resulta da reconstituição de um conjugado de serogrupo A liofilizado com a composição da forma de realização 1 acima descrita. O conjugado de serogrupo A também contém uma proteína transportadora CRM197. Após a reconstituição, o conjugado do serogrupo A pode encontrar-se presente numa concentração de cerca de 10µg/ml ou cerca de 20µg/ml (dependendo do factor de diluição). Após a reconstituição, a concentração de CRM197 não conjugada permanece <5 µg/ml.

3. Uma composição aquosa compreendendo conjugados meningocócicos dos serogrupos A e C, com uma proteína transportadora D de *H. influenzae* para ambos, e com os sacarídeos ligados à proteína transportadora usando química de CDAP. A concentração de proteína D não conjugada é <10 µg/ml. A composição também inclui um conjugado de *H. influenzae* de tipo B, sendo o sacarídeo Hib conjugado com uma proteína transportadora que consiste em toxóide tetânico. A concentração de cada um dos três conjugados (medida em sacarídeos) é de cerca de 10µg/ml. A composição não inclui nenhum adjuvante de

sal de alumínio. A composição inclui sacarose. O pH da composição situa-se entre os 6 e 6,5, p. ex. cerca de 6,1. A composição destina-se a liofilização.

4. Uma composição liofilizada compreendendo conjugados meningocócicos dos serogrupos A e C, com uma proteína transportadora D de *H. influenzae* para ambos, e com os sacarídeos ligados à proteína transportadora usando-se química de CDAP. A concentração de proteína D não conjugada é $<10\text{ }\mu\text{g/ml}$. A composição também inclui um conjugado de *H. influenzae* de tipo B, sendo o sacarídeo Hib conjugado com uma proteína transportadora que consiste em toxóide tetânico. A composição não inclui nenhum adjuvante de sal de alumínio. A composição inclui sacarose. A composição é reconstituída com outros componentes de vacinas, particularmente componentes de vacinas não meningocócicas.

5. A composição aquosa resultante da reconstituição da composição da forma de realização 4 acima descrita com uma composição de vacina compreendendo antígenos de difteria, tétano e pertussis e opcionalmente compreendendo ainda HBsAg. A vacina reconstituída incluirá adjuvantes de hidróxido de alumínio e/ou fosfato de alumínio.

6. Uma composição aquosa compreendendo conjugados meningocócicos dos serogrupos C, W135 e Y com uma proteína transportadora que consiste em toxóide diftérico para cada um. Os sacarídeos encontram-se ligados à proteína transportadora mediante um *linker* de ácido adípico. A concentração de Dt não conjugada é $<5\text{ }\mu\text{g/ml}$. A concentração de cada um dos três conjugados (medida em sacarídeos) é de cerca de $8\mu\text{g/ml}$. A composição não inclui sais de alumínio. A composição destina-se a injeção intramuscular.

Geral

O termo “compreendendo” engloba “incluindo” e “consistindo”, p. ex. uma composição “compreendendo” X pode consistir exclusivamente em X ou pode incluir algo adicional, p. ex. X + Y.

O termo “cerca” em relação a um valor numérico x quer dizer, por exemplo, $x\pm 10\%$.

A palavra “substancialmente” não exclui “completamente”, p. ex. uma composição que está “substancialmente livre” de Y pode ser completamente livre de Y. Quando necessário, a palavra “substancialmente” pode ser omitida da definição da invenção.

As concentrações de proteína transportadora comum são apresentadas acima em unidades de “ $\mu\text{g/ml}$ ” (microgramas por mililitro) mas, num conjunto de definições alternativo e paralelo, estas concentrações de $\mu\text{g/ml}$ podem ser substituídas por concentrações medidas em unidades “Lf/ml” (unidades de floculação ou “limite de floculação” [165]), que consiste numa unidade funcional para quantificar toxóides tetânicos e diftéricos. Os valores numéricos serão divididos por 3 (i. e. $3\mu\text{g/ml}$ serão 1 Lf/ml) e, quando necessário, arredondados até ao número inteiro mais próximo (i. e. $10\mu\text{g/ml}$ serão 4Lf/ml) neste conjunto alternativo de definições. Esta alternativa é aqui apresentada apenas por razões de conveniência e não deve ter nenhuma influência na invenção quando as concentrações de proteína transportadora são apresentadas em $\mu\text{g/ml}$.

FORMAS DE REALIZAR A INVENÇÃO

Redução da resposta anti-serogrupo C na presença de proteína transportadora não conjugada

O NeisVac-C™ inclui um sacarídeo capsular do serogrupo C (OAc-) conjugado com uma proteína transportadora que consiste em toxóide tetânico, com um adjuvante de hidróxido de alumínio e com uma proporção em peso proteína:sacarídeo de $\sim 2:1$. Esta vacina foi administrada a crianças entre os 3 e os 6 anos de idade ou entre os 13 e os 18 anos de idade, quer isoladamente ou com a administração simultânea de toxóides tetânicos e diftéricos não conjugados, tal como descrito na referência 13. Mediram-se as

médias geométricas das concentrações (GMCs) de IgG específicas usando-se ELISA OAc⁺ (Elisa específica para determinar anticorpos contra os polissacáridos do grupo C que possuem grupos O-acetil), ELISA OAc⁻, (Elisa específica para determinar anticorpos contra os polissacáridos do grupo C que não possuem grupos O-acetil) e por um ensaio ELISA para determinar anticorpos de elevada avidéz (*high avidity* Elisa) e mediram-se também as médias geométricas dos títulos (GMTs) de rSBA (contra a estirpe C11) [13]. Os resultados nos dois grupos de pacientes foram os seguintes, em comparações com os resultados de pacientes que não receberam a vacina Tt/Dt ao mesmo tempo:

Tt Extra	GMC determinada por ELISA OAc ⁺	GMC determinada por ELISA OAc ⁻	GMC determinada por ELISA de elevada avidéz OAc ⁺	GMT de RSBA
-	100%	100%	100%	100%
+	82%	62%	51%	50%

O efeito de Tt não conjugado na resposta imunológica é evidente com base nestes resultados. Para evitar este efeito em vacinas que compreendem mais do que um conjugado meningocócico, então, de acordo com a invenção, o nível de proteína transportadora não conjugada é mantido abaixo de um nível limite.

Conjugados meningocócicos combinados

Misturas de conjugados meningocócicos para serogrupos A e C, C e W e Y ou A e C e W e Y podem ser preparadas como descrito nas referências 7, 8 e 15. Estas vacinas têm CRM197, proteína D de *H. influenzae* ou toxóide diftérico (Dt) como proteína transportadora, ligada de modo covalente aos sacarídeos. Com conjugados produzidos usando-se essencialmente o método da referência 8, efectuou-se o seguinte procedimento.

Para o serogrupo A, o polissacarídeo seco purificado foi hidrolisado para se conseguir um grau de polimerização médio (GP_{médio}) de 10 a 11. Para remover polissacarídeos longos, usou-se ultrafiltração com um valor de corte de peso molecular de 30kDa. Usou-se então cromatografia em Q-Sepharose para remover fragmentos pequenos de sacarídeos. Os sacarídeos foram então submetidos à reacção de aminação redutiva seguida de ultrafiltração com um valor de corte de peso molecular de 3 kDa para remover impurezas com um peso molecular baixo. Os sacarídeos aaminados foram concentrados e depois activados usando-se o éster bis N-hidroxysuccinimida do ácido adípico. Este material é adequado para preparação de conjugados. O éster activado é misturado com proteína transportadora CRM197 purificada num excesso molar de sacarídeos de 13:1, com uma concentração de proteína transportadora de 45µg/ml em 0,1M de tampão de fosfato de sódio (pH 7,2). A conjugação é realizada à temperatura ambiente com agitação magnética durante 8 a 24 horas. A reacção é interrompida mediante a adição de NH₄Cl (concentração final de 0,1M) e a solução é depois diluída com 10mM de fosfato de sódio, pH 7,2. Estas condições asseguram uma conjugação eficiente e minimizam o nível de proteína transportadora que não reagiu que permanece na mistura. De acordo com a invenção, qualquer material restante que não tenha sofrido reacção será removido diligentemente, sendo as etapas adicionais realizadas no espaço de 2 horas após a diluição

mencionada acima. É realizada a ultrafiltração com uma cassette de 30kDa, com 10mM de fosfato de sódio (pH 7,2), num período que pode ir até às 4 horas.

Para o serogrupo C foi usado essencialmente o mesmo processo à excepção do seguinte: realizou-se a hidrólise inicial para se conseguir um GP médio entre 7 e 16; a reacção de conjugação realizou-se durante 14 a 22 horas à temperatura ambiente; incluiu-se uma etapa adicional entre a conjugação e a ultrafiltração, com a purificação do conjugado mediante o uso de cromatografia de interacção hidrofóbica (coluna de Phenyl-Sepharose fast flow; 1M de sulfato de amónio; 10mM de tampão fosfato pH 7,2; eluição mediante a adição de tampão sem sulfato de amónio); e a ultrafiltração usou um valor de corte de peso molecular de 10kDa.

Para os serogrupos W135 e Y, foi usado essencialmente o mesmo processo usado para o serogrupo A, à excepção do seguinte: o resultado da hidrólise inicial resultou num GP médio de 20; usou-se um excesso molar de sacarídeo de 12:1.

Mediante estes processos, é possível obter para cada conjugado, usando estes procedimentos de rotina, níveis de proteína transportadora não conjugada de valor inferior a 1µg (medidos em relação a um conteúdo total de CRM197 de 50µg).

Os quatro conjugados podem ser combinados, a partir das soluções padrão produzidas, de modo a obter-se composições da invenção.

No ensaio clínico V59P2, conduzido na Finlândia e Alemanha com 620 indivíduos com idades compreendidas entre os 12 e os 16 meses, foram testadas cinco formulações destas misturas de conjugados. As doses para o sacarídeo de cada serogrupo, expressas em µg de massa de sacarídeo por dose de 0,5ml, foram as seguintes após a mistura e diluição:

Grupo	MenA	MenC	MenW135	MenY
1	10	10	10	10
2	0	10	10	10
3	10	5	5	5
4	5	5	5	5
5	2,5	2,5	2,5	2,5

As vacinas incluíam um adjuvante de fosfato de alumínio [8]. A CRM197 não conjugada encontrava-se presente numa concentração inferior a 2µg/ml nas vacinas.

Os indivíduos receberam uma injeção no tempo zero e 25% dos indivíduos receberam depois uma segunda dose da vacina 4 semanas mais tarde.

Os soros dos pacientes foram colhidos 1 mês depois da administração da vacina e foram testados num ensaio para se determinar os SBA contra *N. meningitidis* para cada serogrupo, usando-se complemento humano. O aumento do título de SBA em comparação com o tempo zero foi avaliado, usando-se como critérios: $\geq 1:4$ e $\geq 1:8$. Também foram medidos títulos de anticorpos anti-cápsula (GMT) para cada serogrupo. Os resultados são apresentados no Quadro I abaixo.

Assim, as vacinas trivalentes e tetravalentes foram ambas imunogénicas em crianças com idades compreendidas entre os 12 e os 16 meses. Os conjugados são imunogénicos em doses de sacarídeos tão baixas quanto 2,5µg por conjugado. A resposta imunológica pode ser reforçada, observando-se grandes

aumentos nos títulos de SBA depois da segunda dose. Não foi verificado qualquer indício de supressão pela proteína transportadora neste ensaio.

Deverá compreender-se que a invenção é descrita acima apenas a título exemplificativo, podendo ser realizadas modificações desde que se mantenham no âmbito da invenção, que é definida pelas reivindicações apensas.

QUADRO 1 – Resultados de ensaio clínico V59P2

Grupo	A	C	W135	Y
	GMT (1 mês após 1 dose)			
1	3,9	6,4	7,1	8,9
2	2	6,1	8,3	8,5
3	5,7	5,2	6,9	12
4	3,8	4,5	7,0	9,6
5	3,9	5,3	7,0	12
	GMT (1 mês após 2 doses)			
1	27	89	22	37
2	2	80	20	57
3	29	76	28	58
4	14	47	20	35
5	17	71	23	52
	% pacientes com SBA \geq1:4 (1 mês após 1 dose)			
1	33	56	57	58
2	0	57	60	61
3	55	49	53	70
4	37	42	54	64
5	40	51	57	67
	% pacientes com SBA \geq1:4 (1 mês após 2 doses)			

1	100	100	96	96
2	0	100	73	92
3	91	96	95	95
4	84	96	88	96
5	80	100	80	92
	% pacientes com SBA \geq1:8 (1 mês após 1 dose)			
1	25	44	46	48
2	0	40	50	49
3	39	34	45	64
4	23	30	44	51
5	26	35	40	60
	% pacientes com SBA \geq1:8 (1 mês após 2 doses)			
1	92	100	85	93
2	0	100	64	92
3	87	96	95	82
4	60	92	77	92
5	72	92	72	88

REFERÊNCIAS

- [1] Baklaic et al. (1983) Infect. Immun. 42:599-604.
- [2] Armand et al. (1982) J. Biol. Stand. 10:335-339.
- [3] Cadoz et al. (1985) Vaccine 3:340-342.
- [4] Jones (2001) Curr Opin Investig Drugs 2:47-49.
- [5] Costantino et al. (1992) Vaccine 10:691-8.
- [6] Lieberman et al. (1996) JAMA 275:1499-503.
- [7] WO02/058737.
- [8] WO03/007985.
- [9] Rennels et al. (2002) Pediatr Infect Dis J 21:978-979.
- [10] Campbell et al. (2002) J Infect Dis 186:1848-1851.

- [11] Herzenberg et al. (1980) *Nature* 285: 664-667.
- [12] Dagan et al. (1998) *Infect Immun* 66:2093-2098.
- [13] Burrage et al. (2002) *Infect Immun* 70:4946-4954.
- [14] Burrage et al. (2001) *FEMS Immunol Med Microbiol* 31:153-162.
- [15] WO02/00249.
- [16] EP-B-0831901.
- [17] Ramsay et al. (2001) *Lancet* 357(9251):195-196.
- [18] Lindberg (1999) *Vaccine* 17 Suppl 2:S28-36.
- [19] Buttery e Moxon (2000) *J R Coll Physicians Lond* 34:163-168.
- [20] Ahmad e Chapnick (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13:113-33, vii.
- [21] Goldblatt (1998) *J. Med Microbiol.* 47:563-567.
- [22] Patente EP 0477508.
- [23] Patente US 5 306 492.
- [24] WO98/42721.
- [25] Dick et al. in *Conjugate Vaccines* (eds. Cruse et al.) Karger, Basileia, 1989, 10:48-114.
- [26] Capítulo 10, *Vaccine Protocols* (2ª edição, 2003). ISBN: 1-59259-399-2.
- [27] Hermanson *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, São Diego (1996) ISBN: 0123423368.
- [28] WO99/42130
- [29] Patente US 4 711 779.
- [30] WO03/080678.
- [31] Glode et al. (1979) *J Infect Dis* 139:52-56
- [32] WO94/05325; Patente US 5 425 946.
- [33] Pedido de Patente do Reino Unido 0323103.2.
- [34] *Vaccines*. (eds. Plotkin e Orenstein). 4ª edição, 2004, ISBN: 0-7216-9688-0.
- [35] Patente US 4 709 017.
- [36] WO93125210.
- [37] Patente 5 917 017.
- [38] WO00/48638.
- [39] Del Guidice et al. (1998) *Molecular Aspects of Medicine* 19:1-70.
- [40] Autor Anónimo (Jan 2002) *Research Disclosure*, 453077.
- [41] Anderson (1983) *Infect Immun* 39(1):233-238.
- [42] Anderson et al. (1985) *J Clin Invest* 76(1):52-59.
- [43] EP-A-0372501.
- [44] EP-A-0378881.
- [45] EP-A-0427347.
- [46] WO93/17712
- [47] WO94/03208.
- [48] WO98/58668.
- [49] EP-A-0471177.
- [50] WO91/01146
- [51] Falugi et al. (2001) *Eur J Immunol* 31:3816-3824.
- [52] EP-A-0594610.
- [53] Ruan et al. (1990) *J Immunol* 145:3379-3384.
- [54] WO00/56360.
- [55] Kuo et al. (1995) *Infect Immun* 63:2706-13.
- [56] WO02/091998.
- [57] WO01/72337
- [58] WO00/61761.

- [59] Lees et al. (1996) *Vaccine* 14:190-198.
- [60] WO95/08348.
- [61] Patente US 4 882 317
- [62] Patente US 4 695 624
- [63] Porro et al. (1985) *Mol Immunol* 22:907-919.
- [64] EP-A-0208375
- [65] WO00/10599
- [66] Gever et al. *Med. Microbiol. Immunol*, 165: 171-288 (1979).
- [67] Patente US 4 057 685.
- [68] Patentes US 4 673 574; 4 761 283; 4 808 700.
- [69] Patente US 4 459 286.
- [70] Patente US 4 965 338
- [71] Patente US 4 663 160.
- [72] Patente US 4 761 283
- [73] Patente US 4 356 170
- [74] Lamb et al. (2000) *Dev Biol (Basel)* 103:251-258.
- [75] Lamb et al. (2000) *Journal of Chromatography A* 894:311-318.
- [76] Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20^a ed. ISBN: 0683306472.
- [77] Almeida e Alpar (1996) *J. Drug Targeting* 3:455-467.
- [78] Agarwal e Mishra (1999) *Indian J Exp Biol* 37:6-16.
- [79] *Vaccine Design...* (1995) eds. Powell e Newman. ISBN: 030644867X. Plenum.
- [80] WO00/23105.
- [81] WO90/14837.
- [82] Patente US 5 057 540.
- [83] WO96/33739.
- [84] EP-A-0109942.
- [85] WO96/11711.
- [86] WO00/07621.
- [87] Barr et al. (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:247-271.
- [88] Sjolander et al. (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:321-338.
- [89] Niikura et al. (2002) *Virology* 293:273-280.
- [90] Lenz et al. (2001) *J Immunol* 166:5346-5355.
- [91] Pinto et al. (2003) *J Infect Dis* 188:327-338.
- [92] Gerber et al. (2001) *Virology* 75:4752-4760.
- [93] WO03/024480
- [94] WO03/024481
- [95] Gluck et al. (2002) *Vaccine* 20:B10-B16.
- [96] EP-A-0689454.
- [97] Johnson et al. (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9:2273-2278.
- [98] Evans et al. (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:219-229.
- [99] Meraldi et al. (2003) *Vaccine* 21:2485-2491.
- [100] Pajak et al. (2003) *Vaccine* 21:836-842.
- [101] Kandimalla et al. (2003) *Nucleic Acids Research* 31:2393-2400.
- [102] WO02/26757.
- [103] WO99/62923.
- [104] Krieg (2003) *Nature Medicine* 9:831-835.
- [105] McCluskie et al. (2002) *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 32:179-185.
- [106] WO98/40100.

- [107] Patente US 6 207 646.
- [108] Patente US 6 239 116.
- [109] Patente US 6 429 199.
- [110] Kandimalla et al. (2003) *Biochemical Society Transactions* 31 (parte 3):654-658.
- [111] Blackwell et al. (2003) *J Immunol* 170:4061-4068.
- [112] Krieg (2002) *Trends Immunol* 23:64-65.
- [113] WO01/95935.
- [114] Kandimalla et al. (2003) *BBRC* 306:948-953.
- [115] Bhagat et al. (2003) *BBRC* 300:853-861.
- [116] WO03/035836.
- [117] WO95/17211.
- [118] WO98/42375.
- [119] Beignon et al. (2002) *Infect Immun* 70:3012-3019.
- [120] Pizza et al. (2001) *Vaccine* 19:2534-2541.
- [121] Pajak et al. (2000) *Int J Med Microbiol* 290:455-461.
- [122] Scharton-Kersten et al. (2000) *Infect Immun* 68:5306-5313.
- [123] Ryan et al. (1999) *Infect Immun* 67:6270-6280.
- [124] Partidos et al. (1999) *Immunol Lett* 67:209-216.
- [125] Peppoloni et al. (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:285-293.
- [126] Pine et al. (2002) *J Control Release* 85:263-270.
- [127] Domenighini et al. (1995) *Mol Microbiol* 15:1165-1167.
- [128] WO99/40936.
- [129] WO99/44636.
- [130] Singh et al. (2001) *J Cont Release* 70:267-276.
- [131] WO99/27960.
- [132] Patente US 6 090 406
- [133] Patente US 5 916 588
- [134] EP-A-0626169.
- [135] WO99/52549.
- [136] WO01/21207.
- [137] WO01/21152.
- [138] Andrianov et al. (1998) *Biomaterials* 19:109-115.
- [139] Payne et al. (1998) *Adv Drug Delivery Review* 31:185-196.
- [140] Stanley (2002) *Clin Exp Dermatol* 27:571-577.
- [141] Jones (2003) *Curr Opin Investig Drugs* 4:214-218.
- [142] WO99/11241.
- [143] WO94/00153.
- [144] WO98/57659.
- [145] Pedidos de Patente Europeia 0835318, 0735898 e 0761231.
- [146] WO03/009869.
- [147] Balmer e Borrow (2004) *Expert Rev Vaccines* 3:77-87.
- [148] Kanra et al. (1999) *The Turkish Journal of Paediatrics* 42:421-427.
- [149] Ravenscroft et al. (2000) *Dev Biol (Basel)* 103: 35-47.
- [150] WO97/00697.
- [151] WO96/37222; Patente US 6 333 036.
- [152] Watson (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:331-332.
- [153] Rubin (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:269-285, v.
- [154] Jedrzejak (2001) *Microbiol Mol Biol Rev* 65:187-207.

- [155] Zielen et al. (2000) Infect. Immun. 68:1435-1440.
- [156] Darkes e Plosker (2002) Paediatr Drugs 4:609-630.
- [157] WO2004/032958
- [158] Podda et al. (1991) Vaccine 9:741-745.
- [159] Gerlich et al. (1990) Vaccine 8 Suppl:S63-68 e 79-80.
- [160] WO93/24148.
- [161] Sutter et al. (2000) Pediatr Clin North Am 47:287-308.
- [162] Zimmerman & Spann (1999) Am Fam Physician 59:113-118, 125-126.
- [163] Bell (2000) Pediatr Infect Dis J 19:1187-1188.
- [164] Iwarson (1995) APMIS 103:321-326.
- [165] Lyng e Betzon (1987) J Biol Stand 15:27-37.

Reivindicações

1. Uma composição para imunizar um paciente contra uma doença causada por *Neisseria meningitides*, compreendendo pelo menos dois dos seguintes: (a) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo A de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (b) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo C de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (c) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo W135 de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (d) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo Y de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora, **caracterizado por** (1) pelo menos dois dos conjugados referidos em (a), (b), (c) e (d) utilizarem a mesma proteína transportadora (“a proteína transportadora comum”) e (2) a composição incluir a proteína transportadora comum numa forma não conjugada, em que a concentração da proteína transportadora comum não conjugada é inferior a 10 µg/ml.
2. A composição da reivindicação 1, compreendendo um conjugado para ambos os serogrupos A e C.
3. A composição da reivindicação 1 ou da reivindicação 2, compreendendo um conjugado de todos os serogrupos A, C, W135 e Y.
4. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, em que cada um dos conjugados meningocócicos se encontra conjugado com uma proteína transportadora comum seleccionada de entre as seguintes: toxóide diftérico; toxóide tetânico, CRM197; e proteína D de *H. influenzae*.
5. A composição da reivindicação 4, em que a proteína transportadora é toxóide diftérico.
6. A composição da reivindicação 4, em que a proteína transportadora comum é a proteína D de *H. influenzae*.
7. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a massa do sacarídeo de cada serogrupo se situa entre 2 e 10 µg.
8. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, em que os valores da massa de sacarídeo dos diferentes serogrupos não apresentam diferenças entre si superiores a ±10%.
9. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a concentração de proteína transportadora comum não conjugada é inferior a 2 µg/ml.

10. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a concentração total de proteína transportadora comum na composição é inferior a 100 µg/ml.
11. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, formulada para injeção intramuscular.
12. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo ainda um adjuvante de hidróxido de alumínio e/ou de fosfato de alumínio.
13. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição não inclui qualquer material à base de mercúrio.
14. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo ainda um ou mais dos seguintes antígenos adicionais: (i) um sacarídeo capsular conjugado de *Haemophilus influenzae* de tipo B; (ii) um sacarídeo capsular conjugado de *Streptococcus pneumoniae*; (iii) um antígeno proteico do serogrupo B de *N. meningitidis*; (iv) um antígeno diftérico; (v) um antígeno tetânico; (vi) um antígeno de pertussis celular ou de célula completa; (vii) um ou mais antígenos de pertussis acelular; (viii) um antígeno do vírus da hepatite B; (ix) um ou mais antígenos de poliovírus; (x) um antígeno do vírus da hepatite A.
15. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, na forma aquosa.
16. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, na forma liofilizada.
17. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo um álcool de açúcar ou sacarose.
18. Um frasco contendo a composição de qualquer uma das reivindicações anteriores.
19. Uma seringa contendo a composição de qualquer uma das reivindicações anteriores.
20. Um kit para preparar a composição de qualquer uma das reivindicações 1 a 15, em que o kit compreende pelo menos um conjugado meningocócico na forma liofilizada e pelo menos um conjugado meningocócico na forma aquosa.
21. Um kit para preparar a composição de qualquer uma das reivindicações 1 a 15, em que o kit compreende (i) a composição liofilizada da reivindicação 16 e (ii) o material aquoso, em que o componente (ii) serve para reconstituir a componente (i) de modo a obter-se a composição aquosa.
22. Um kit incluindo: (i) a composição de qualquer uma das reivindicações 1 a 17; e (ii) uma composição compreendendo um ou mais antígenos de (i) a (x) de acordo com o definido na reivindicação 14.
23. Um processo para preparar uma composição para imunizar um paciente contra uma doença causada por *Neisseria meningitidis*, compreendendo as seguintes etapas:
 - (1) preparar pelo menos dois dos seguintes: (a) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo A de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (b) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo C de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (c) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo W135 de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora; (d) um conjugado de (i) sacarídeo capsular do serogrupo Y de *N. meningitidis* e (ii) uma proteína transportadora, em que pelo menos dois dos

conjugados referidos em (a), (b), (c) e (d) utilizam a mesma proteína transportadora (“a proteína transportadora comum”); e

(2) misturar pelo menos os dois dos conjugados preparados em (1),

de forma a obter-se uma composição que inclui a proteína transportadora comum numa forma não conjugada, em que a concentração da transportadora comum não conjugada é inferior a 10 µg/ml.

24. Um processo para preparar uma composição para imunizar um paciente contra uma doença causada por *Neisseria meningitides*, compreendendo as seguintes etapas:

(1) seleccionar n serogrupos meningocócicos diferentes a partir do grupo que consiste em A, C, W135 e Y, sendo o valor de n igual a 2, 3 ou 4 e, a seguir, preparar, para cada um dos n serogrupos escolhidos, um conjugado de (i) sacarídeo capsular desse serogrupo e (ii) uma proteína transportadora, em que cada um dos n conjugados usa a mesma proteína transportadora (“a proteína transportadora comum”); e

(2) misturar os n conjugados preparados na etapa (1) de modo a produzir uma composição que inclui a proteína transportadora comum sob uma forma não conjugada, em que a concentração da proteína transportadora comum não conjugada é inferior a 10 µg/ml.

25. O processo da reivindicação 24, sendo o valor de n igual a 2 ou 4.

26. O processo de qualquer uma das reivindicações 23 a 25, compreendendo ainda uma ou mais etapas de medição da quantidade da proteína transportadora comum não conjugada.

27. O processo da reivindicação 26, compreendendo uma etapa de medição antes de se misturarem os conjugados e/ou uma etapa de medição após a mistura dos conjugados.

28. Um processo de avaliação da adequação de uma composição para o fabrico de vacinas e/ou administração em humanos, compreendendo a realização das etapas (1) e (2) de qualquer uma das reivindicações 23 a 27 e compreendendo ainda a seguinte etapa: (3) medição da concentração de proteína transportadora comum não conjugada na composição; e (4-i) nos casos em que a concentração de proteína transportadora não conjugada é <10 µg/ml, aceitar a composição para o posterior fabrico de vacinas e/ou administração em humanos; ou (4-ii) nos casos em que a concentração de proteína transportadora não conjugada é ≥ 10 µg/ml, rejeitar a composição.

ANEXO F

Glossário de Terminologia e Fraseologia da Patente 1

Inglês	Português
a preferred method (fras.)	prefere-se um método
according to the invention (fras.)	de acordo com a invenção
acellular pertussis vaccine	vacina <i>pertussis</i> acelular
acetyl groups	grupos acetil
acid hydrolysis	hidrólise ácida
activated ester	éster activado
active esters	ésteres activos
adipic acid	ácido adípico
adipic acid linker	<i>linker</i> de ácido adípico
adipic acid N-hydroxysuccinimide diester	diéster N-hidroxisuccinimida de ácido adípico
adipic diester	diéster de ácido adípico
adjuvant	adjuvante
adjuvant effect	efeito adjuvante
administration	administração
ADP-ribosylating toxin	toxina de ADP-ribosilação
adsorbed	adsorvido
adsorption	adsorção
agglutinogen	aglutinogénio
alignment	alinhamento
alkyl	alquilo
aluminium hydroxide	hidróxido de alumínio
aluminium hydroxide adjuvant	adjuvante de hidróxido de alumínio
aluminium hydroxide salt	sal de hidróxido de alumínio
aluminium phosphate	fosfato de alumínio
aluminium phosphate adjuvant	adjuvante de fosfato de alumínio

aluminium salt	sal de alumínio
aluminium hydroxide	hidróxido de alumínio
aminated saccharide	sacarídeo aminado
amination	aminação
amino acid	aminoácido
amino acid copolymer	copolímero de aminoácidos
amino groups	grupos amino
aminoalkyl glucosaminide phosphate derivative	derivado de aminoalquil glucosaminida fosfato
ammonium sulphate	sulfato de amónio
amorphous	amorfo
analog	análogo
antibody concentration	concentração de anti-corpos
antigenic component	componente antigénico
antigenic epitope	epítipo antigénico
antimicrobial	composto antimicrobiano
anti-capsule titres	anticorpos anti-cápsula
anti-serogroup response	resposta anti-serogrupo
AP 205 phage	bacteriófago AP 205
appended claims (fras.)	reivindicações apensas
aqueous solution	solução aquosa
are most preferred (fras.)	preferem-se ainda mais
are preferred (fras.)	preferem-se
as described above (fras.)	como descrito acima
as the product (fras.)	com a marca comercial
assay	ensaio
aural administration	administração auricular
average degree of polymerization	grau de polimerização médio
B cells	células B
background art (fras.)	antecedentes da invenção
bacterial cell wall	parede celular bacteriana
bacterial derivative	derivado bacteriano
bacterial meningitis	meningite bacteriana
bacterial toxins	toxinas bacterianas
band	banda
bioadhesive	bioadesivo
bis N-hydroxysuccinimide ester	éster bis N-hidroxisuccinimida
bivalent	bivalente
blocking groups	grupos bloqueadores
boostable	pode ser reforçada
boosted	reforçada
booster immunisation	imunização de reforço
borate	borato
breakdown	decomposição
buffer	tampão
buffering substances	substâncias tamponantes
by way of example (fras.)	a título exemplificativo
B-propionamid	B-propionamido

calcium phosphate	fosfato de cálcio
calcium salts	sais de cálcio
capillary electrophoresis	electroforese capilar
capsid protein	proteína da capsíde
capsular saccharide vaccine	vacina de sacarídeo capsular
carbodiimide	carbodiimida
carboxymethylcellulose	carboximetilcelulose
carrier	proteína transportadora componente transportador
carrier induced	induzido pela proteína transportadora
carrier protein	proteína transportadora
carrier suppression	supressão pela proteína transportadora
cationic detergent	detergente catiónico
CDAP chemistry	química de CDAP
CD4+ T cell epitopes	epítomos de células T CD4+
cell wall skeleton	esqueleto da parede celular
characterized in that (fras.)	caracterizado por
chitosan	quitosano
cholera	cólera
cholesterol	colesterol
claim	reivindicação
clinical isolates	isolados clínicos
clinical trial	ensaio clínico
coat protein	proteína de revestimento
common carrier protein	proteína transportadora comum
component of the composition	componente da composição
compositions of the invention (fras.)	composições da invenção
comprise	compreender
comprising the steps of (fras.)	compreendendo as seguintes etapas
concentrated bulk	solução padrão concentrada
concentration	concentração
conjugate	conjugado
conjugated capsular saccharide	sacarídeo capsular conjugado
conjugated protein	proteína conjugada
conjugation reaction	reacção de conjugação
core protein	proteína do core
coupling	acoplamento
covalent	covalente
covalently linked	ligado de forma covalente
cross-linked derivative of poly(acrylic acid)	derivado reticulado de poli(ácido acrílico)
cutoff	valor de corte
cyanoborohydride	cianoborohidreto
cyanylating reagents	reagentes que contêm o grupo ciano
cytokine	citocina
C3 and C4 positions	posições C3 e C4
C ₄ and C ₁₂ moieties	fracções C ₄ e C ₁₂
C _μ g motif	motivo C _μ g

degree of protection	grau de protecção
depolymerisation	despolimerização
depolymerise	despolimerizar
depolymerised	despolimerizado
derivatisation	derivatização
description	descrição
detergent	detergente
detoxified	destoxificado
detoxified derivative	derivado destoxificado
detoxifying mutation	mutante destoxificada
de-O-acetulated	des-O-acetilado
dibasic	dibásico
dihydrazide	di-hidrazida
dilution	diluição
dilution factor	factor de diluição
dinucleotide sequence	sequência dinucleotídica
diphtheria antigen	antigénio da difteria
diphtheria toxin	toxina diftérica
diphtheria toxoid	toxóide diftérico
direct linkage	ligação directa
disclose	divulgar
disclosure of the invention (fras.)	descrição da invenção
dosage	dosagem
dosage volume	volume de dosagem
double-stranded	de cadeia dupla
drops	gotas
<i>E. coli</i> heat labile enterotoxin	enterotoxina termo-lábil de <i>E. coli</i>
efficient conjugation	conjugação eficiente
electrophoresis	electroforese
elicit	desencadear
ELISA titres	títulos determinados por ELISA
elution	eluição
embodiment of the invention (fras.)	forma de realização da invenção
emulsifying agent	agente emulsionante
enhance	aumentar
enterobacterial lipopolysaccharide	lipopolissacarídeo de enterobactérias
epitopic supression	supressão epitópica
esterified hyaluronic acid microsphere	microesfera de ácido hialurónico esterificado
falls within the scope of the invention (fras.)	enquadra-se no âmbito da invenção
filamentous haemagglutinin	hemaglutinina filamentosa
final concentration	concentração final
fine powder	pó fino
flocculation unit	unidade de floculação
Foot-and-Mouth Disease virus	vírus da febre aftosa
for reasons of convenience (fras.)	por razões de conveniência
formaldehyde	formaldeído
formalin	formalina

formulation	formulação
fr-phage	bacteriófago fr
free solution	solução livre
full length polyribosylribitol phosphate	fosfato de polirribosilribitol completo
“full liquid” vaccine	vacina “totalmente líquida”
functional unit	unidade funcional
further details of this ... can be found in reference ... (fras.)	podem encontrar-se mais pormenores sobre este ... na referência ...
GA-phage	bacteriófago GA
galactose	galactose
glucose	glicose
glycosidic linkage	ligação glicosídica
growth factor	factor de crescimento
guanosine	guanosina
haloacyl halide	halogeneto de halo-acilo
harmful	prejudicial
health condition	estado de saúde
heat shock protein	proteína de choque térmico
Hepatitis B virus	vírus da hepatite B
Hepatitis E virus	vírus da hepatite E
heterologous group	grupo heterólogo
Hib antigen	antígeno Hib
highavidity ELISA	High Avidity Elisa (ensaio Elisa para determinar anticorpos de elevada avidéz)
histidine buffer	tampão de histidina
HIV	VIH
holotoxin	holotoxina
homologue	homólogo
homopolymer	homopolímero
hormone	hormona
human immunomodulator	imunomodulador humano
human Papilloma virus	vírus do papiloma humano
hydroazide	hidroazida
hydrogen peroxide	peróxido de hidrogénio
hydrolysis	hidrólise
hydrophobic interaction chromatography	cromatografia de interação hidrofóbica
hydroxide	hidróxido
hydroxyphosphate	hidroxifosfato
hyper-O-acetylated	híper-O-acetilado
hypodermic needle	agulha hipodérmica
imidazoquinolone compound	composto de imidazoquinolona
imiquamod	imiquimod
immune response	resposta imunológica
immunisation	imunização
immunogenic	imunogénico
immunogenic composition	composição imunogénica
immunogenicity	imunogenicidade

immunological memory	memória imunológica
immunologically effective amount	quantidade imunologicamente eficaz
immunomer	imunómero
immunostimulating complex	complexo imuno-estimulador
immunostimulatory	imuno-estimulador
immunostimulatory oligonucleotides	oligonucleótidos imuno-estimuladores
in a form	numa forma
in the processes of the invention (fras.)	nos processos da invenção
inactivated poliovirus vaccine	vacina contra o poliovírus inactivada
inactivated virus	vírus inactivado
induce	induzir
influenza virus	vírus influenza
inhaler	inalador
injection	injecção
integer	número inteiro
interferon	interferão
interleukin	interleucina
interstitial space of a tissue	espaço intersticial de um tecido
intramuscular administration	administração intramuscular
intramuscular injection	injecção intramuscular
intramuscularly	via intramuscular
intranasal administration	administração intranasal
intraperitoneally	via intraperitoneal
intravenously	via intravenosa
iron-uptake proteins	proteínas envolvidas na captação de ferro
is preferred (fras.)	prefere-se
isotonic	isotónico
kit	kit
lactose	lactose
limit of flocculation	limite de floculação
linker	<i>linker</i>
linker group	grupo <i>linker</i>
Lipid A derivative	derivado de Lípido A
lipid aggregate	agregado lipídico
lipid formulations	formulações lipídicas
liposome	lipossoma
liquid solution	solução líquida
liquid vehicles	veículos líquidos
long polysaccharide	polissacarídeo longo
low MW	peso molecular baixo
lymphokines	linfocinas
lyophilisation	liofilização
lyophilised composition	composição liofilizada
lyophilised form	forma liofilizada
macromolecule	macromolécula
macrophage colony	colónia de macrófagos
magnetic stirring	agitação magnética

mannitol	manitol
manufacture	fabricao
maternal immunisation	imunização materna
measles virus	vírus do sarampo
measured in	medido em
medical situation	situação médica
medical treatment	tratamento médico
membrane	membrana
meningococcal conjugates	combinados meningocócicos
meningococcal infection	infecção meningocócica
meningococcal protection	protecção meningocócica
meningococcal serogroups	serogrupos de meningococos
method of production	método de produção
micellar electrokinetic chromatography	cromatografia electrocinética micelar
microbial derivative	derivado microbiano
microfluidized	microfluidificado
microfluidizer	microfluidificador
micrograms per mililitre	microgramas por mililitro
microparticle	micropartícula
mimic	composto mimético
mineral-containing	que contem minerais
mineral salts	sais minerais
mixed meningococcal conjugates	conjugados meningocócicos polivalentes
mixtures of conjugates	vacinas conjugadas compostas por misturas
modes for carrying out the invention (fras.)	formas de realizar a invenção
molar ratio	razão molar
molar saccharide excess	excesso molar de sacarídeos
monomeric form	forma monomérica
monophosphoryl lipid A	monofosforil lípido A
monovalent	monovalente
mucoadhesive	mucoadesivo
mucosal adjuvant	adjuvante mucosal
mucosal administration	administração por vias mucosas
mucosal immunity	imunidade das mucosas
multiple doses	doses múltiplas
multivalent	multivalente
mumps virus	vírus da papeira
muramyl peptide	muramil péptido
MWs	p.m. (pesos moleculares)
N-hydroxysuccinimide	N-hidroxisuccinimida
nasal administration	administração nasal
native viral genome	genoma viral nativo
needle-free injection	injecção sem agulha
nitrophenyl-ethylamine	nitrofenil-etilamina
non-ionic surfactant	surfactante não iónico
non-pathogenic	não patogénico

non-replicating	não se replicam
non-toxic derivative	derivado não tóxico
norborane	norborano
Norwalk virus	vírus de Norwalk
not concerned with (fras.)	não tem como objectivo
nucleophile group	grupo nucleófilo
nucleotide analog	análogo nucleotídico
nucleotide sequence	sequência nucleotídica
numerical values	valores numéricos
OAc+ ELISA	ELISA OAc+ (Elisa específica para determinar anticorpos contra os polissacarídeos do grupo C que possuem grupos O-acetil)
OAc- ELISA	ELISA OAc- (Elisa específica para determinar anticorpos contra os polissacarídeos do grupo C que não possuem grupos O-acetil)
O-acetylation	O-acetilação
octoxynol	octoxinol
ocular administration	administração ocular
oil droplets	gotículas de óleo
oil emulsion	emulsão de óleo
oil-in-water emulsion	emulsão óleo-em-água
ointment	pasta cutânea
oligosaccharide	oligossacarídeo
on average	em média
oral administration	administração oral
oral poliovirus vaccine	vacina oral contra o poliovírus
order of mixing	sequência de mistura
orthophosphate	ortofosfato
outer membrane complex	complexo da membrana externa
oxidation	oxidação
oxyhydroxide	oxihidróxido
Pa component	componente Pa
packaged	embalado
packaging	empacotamento
palindromic sequence	sequência palindrômica
parenteral adjuvant	adjuvante parentérico
parenteral injection	injecção parentérica
particle	partícula
pathogen	agente patogénico
pathogen-derived antigen	antigénio derivado de agentes patogénicos
patient	paciente
per dose	por dose
pertactin	pertactina
pertussis antigen	antigénio de <i>pertussis</i>
pertussis proteins	proteínas da toxina <i>pertussis</i>
pessary	óvulo
pharmaceutically acceptable	farmaceuticamente aceitável

Phenyl Sepharose fast flow column	coluna de Phenyl-Sepharose fast flow
phosphatidylcholine	fosfatidilcolina
phosphatidylethanolamine	fosfatidiletanolamina
phospholipid	fosfolípido
phosphorothioate	fosforotioato
physical condition	condição física
physician	médico
pluronic-block polymer	polímero em bloco pluronic
pneumococcal surface protein PspA	proteína PspA de superfície de pneumococo
pneumolysin	pneumolisina
p-nitrobenzoic acid	ácido p-nitrobenzóico
point of zero charge	ponto de carga zero
poliovirus	poliovírus
polyanhydride	poli-anidrido
polycaprolactone	poli-caprolactona
poly(dG) sequence	sequência poli(dG)
polyglycolic acid	ácido poliglicótico
polyhydroxybutyric acid	poli ácido hidroxibutírico
polylactic acid	ácido polilático
poly(lactide-co-glycolide)	poli(láctido-co-glicólido)
polymeric amino acid	polímero de aminoácidos
polyorthoester	poli-ortoéster
polyoxyethylene ester	éster de poli-oxietileno
polyoxyethylene ether	éter de poli-oxietileno
polyoxyethylene-4-lauryl ether	éter poli-oxietileno-4-laurílico
polyoxyethylene-9-lauryl ether	éter poli-oxietileno-9-laurílico
polyoxyethylene-23-lauryl ether	éter poli-oxietileno-23-laurílico
polyoxyethylene-35-lauryl ether	éter poli-oxietileno-35-laurílico
polyoxyethylene-8-stearyl ether	éter poli-oxietileno-8-estearílico
polyoxyethylene-9-stearyl ether	éter poli-oxietileno-9-estearílico
polypeptide	polipéptido
polyphosphazene	polifosfazeno
polysaccharide	polissacarídeo
polysorbate	polisorbato
polyvinyl alcohol	poli álcool vinílico
polyvinyl pyrrolidone	poli vinil pirrolidona
poly(α -hydroxy acid)	poli(α -hidroxi ácido)
poor immune response	fraca resposta imunológica
precipitate	precipitado
preferred embodiments (fras.)	formas de realização preferidas
preservative	conservante
preservative-free	livre de conservantes
primary immunisation	imunização primária
prior to	antes de
prophylactic treatment	tratamento profilático
prophylactic use	uso profilático
protective efficacy	eficácia protectora
protein antigen	antígeno proteico

pulmonary administration	administração pulmonar
purified dried polysaccharide	polissacarídeo seco purificado
purified formulation	formulação purificada
pyrogen-free	livre de pirogénios
Q sepharose chromatography	cromatografia em Q-sepharose
Q β -phage	bacteriófago Q β
range	intervalo
ratio	proporção
ready-filled syringe	seringa pré-cheia
receptor recognition	reconhecimento de receptores
reconstitution	reconstituição
rectal administration	administração rectal
reductive amination	aminação redutiva
reference	referência
residual amount	quantidade residual
retrotransposon Ty protein p1	proteína p1 do retrotransposão Ty
Retrovirus	retrovírus
RNA-phages	bacteriófagos com ARN
room temperature	temperatura ambiente
Rotavirus	rotavírus
routine trial	ensaio de rotina
rubella virus	vírus da rubéola
saccharide antigen	antigénio sacarídeo
saccharide moiety	fracção sacarídea
saccharide rings	anéis sacarídeos
saline	solução salina
saponin	saponina
saponin based	à base de saponinas
saponin formulation	formulação de saponina
SBA titre	título de SBA
SBA titre increase	aumento do título de SBA
serogroup	serogrupo
serologic correlate	teste serológico
serotype	serotipo
serum bactericidal antibody	anticorpo bactericida sérico
set of definitions	conjunto de definições
set of patients	grupo de pacientes
short duration of protection	curto período de protecção
short saccharide fragments	fragmentos pequenos de sacarídeos
sialic acid	ácido siálico
silver staining	coloração com prata
Sindbis virus	vírus sindbis
single-dose	dose única dose unitária
single-stranded	de cadeia simples
site-directed mutagenesis	mutagénese dirigida
size exclusion chromatography	cromatografia de exclusão molecular
skilled person	especialista na área

slowly metabolised macromolecule	macromolécula de metabolização lenta
small particle	partícula pequena
sodium chloride	cloreto de sódio
sodium phosphate	fosfato de sódio
solution	solução
specific compositions of the invention (fras.)	composições específicas da invenção
specific purified fractions	fracções purificadas específicas
squalene	escaleno
squalene-water emulsion	emulsão de água-escaleno
stable PH	PH estável
staining	coloração
standard	padrão
step	etapa
sterile	estéril
sterol	esterol
sterol glycoside	glicosídeo de esteróis
stimulating factor	factor estimulador
storage	armazenamento
strain	estirpe
structure is written (fras.)	estrutura é representada da seguinte forma
subcutaneously	via subcutânea
submicron emulsion	emulsão submicrónica
submicron particle	partícula submicrónica
subunit	subunidade
sucrose	sacarose
sugar alcohol	álcool de açúcar
suitable for use in the invention (fras.)	adequado para ser utilizado na invenção
suppository	supositório
surface antigen	antigénio de superfície
surfactant	surfactante
suspension	suspensão
synthesise antibodies	sintetizar anticorpos
synthetic peptides	péptidos sintéticos
systemic immunity	imunidade sistémica
tablet	comprimido
taxonomic group	grupo taxonómico
technical field (fras.)	campo da invenção
tetanus antigen	antigénio tetânico
tetanus toxin	toxina tetânica
tetanus toxoid	toxóide tetânico
terminal =O groups	grupos terminais =O
test subject	indivíduo de teste
tetrafluoroborate	tetrafluoroborato
tetravalent	tetravalente
the composition of any preceding claim (fras.)	a composição de qualquer uma das reivindicações anteriores
the composition of claim (fras.)	a composição da reivindicação

the like	semelhantes
therapeutic use	uso terapêutico
therapeutic treatment	tratamento terapêutico
thiol	tiol
thiomersal	tiomersal
this invention concerns (fras.)	esta invenção refere-se a
thorough discussion	discussão aprofundada
threshold	limiar
time zero	tempo zero
tonicity	tonicidade
topical administration	administração tópica
toxin	toxina
toxoid	toxóide
toxoid form	forma toxóide
transdermal administration	administração transdérmica
treating doctor	médico responsável
trehalose	trealose
trehalose dimycolate	dimicolato de trealose
triterpenoid glycosides	glicosídeos triterpenos
tumor necrosis factor	factor de necrose tumoral
typical dose	dose típica
typical quantity	quantidade típica
T cell-dependent antigens	antígenos dependentes de células T
T cell-independent antigens	antígenos independentes de células T
T cells	células T
ultrafiltration	ultrafiltração
unconjugated polysaccharides	polissacarídeos não conjugados
unconjugated protein	proteína não conjugada
unmethylated cytosine	citossina não metilada
used according to the invention (fras.)	usado de acordo com a invenção
vaccination component	componente de vacinação
vaginal administration	administração vaginal
varicella virus	vírus da varicela
vial	frasco
viral protein	proteína viral
virosome	virossoma
virus	vírus
virus-like particle	partícula semelhante a vírus
vortexed	agitado num vortex
weight ratio	proporção em peso
wetting agent	agente molhante
whole cell/cellular pertussis vaccine	vacina <i>pertussis</i> celular/de célula completa
widely used	amplamente utilizado
2-phenoxyethanol	2-fenoxietanol
3-O-deacylated	3-des-O-acilado
6-aminocaproic acid	ácido 6-aminocapróico
69 kiloDalton outer membrane protein	proteína da membrana externa de 69 kDa

